

SÉRIE A, N° 1981

N° D'ORDRE :

2848

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Louis CUNY

Directeur-Adjoint du Laboratoire de Physiologie pathologique
à l'École pratique des Hautes Études

Docteur en Pharmacie de l'Université de Paris

1^{re} THÈSE. — Contribution à l'étude de l'action vasomotrice
de quelques esters nitreux et nitriques.

2^e THÈSE. — Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 28 Février 1942 devant la Commission d'examen

MM. G. SCHAEFFER	Président
E. AUBEL	} Examineurs
A.M. MONNIER	

PARIS

IMPRIMERIE M. BRENNER et C^{ie}

25, Passage du Grand-Cerf

—
1942

SÉRIE A, N° 1981

N° D'ORDRE :

2848

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Louis CUNY

Directeur-Adjoint du Laboratoire de Physiologie pathologique

à l'École pratique des Hautes Études

Docteur en Pharmacie de l'Université de Paris

1^{re} THÈSE. — Contribution à l'étude de l'action vasomotrice
de quelques esters nitreux et nitriques.

2^e THÈSE. — Propositions données par la Faculté.

Soutenues le Février 1942 devant la Commission d'examen

MM. G. SCHAEFFER ...	Président
E. AUBEL	} Examineurs
A.M. MONNIER ..	

PARIS

IMPRIMERIE M. BRENNER et C^{ie}

25, Passage du Grand-Cerf

1942

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyens honoraires { M. MOLLIARD.
C. MAURAIN.

Doyen Paul MONTEL, *Professeur*, Théorie des fonctions.

Professeurs honoraires	H. LEBESGUE.	VESSIOT.	WINTREBERT.	E. BOREL.
	LÉON BRILLOUIN.	PORTIER.	DUBOSCQ.	A. COTTON.
	PÉCHARD.	MOLLIARD.	BOHN.	J. DRACH.
	FREUNDLER.	LAPICQUE.	RABAUD.	M. GUICHARD.
	AUGER.	G. BERTRAND.	CAULLERY.	M ^{me} RAMART-LUCAS.
	DANGEARD.	Ch. FABRY.	J. PERRIN.	LABROUSTE.
	LESPIEAU.	LÉON BERTRAND	CARTAN.	

PROFESSEURS

Charles PEREZ	T Zoologie.	PÉRÈS	Mécanique théorique des fluides.
L. BLARINGHEM	T Botanique.	HACKSPILL	T Chimie générale.
G. JULIA	T Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	TOUSSAINT	Technique Aéronauti- que.
C. MAUGUIN	T Minéralogie.	M. CURIE	Physique (P.C.B.).
A. DENJOY	T Géométrie supérieure.	G. RIBAUD	T Hautes températures.
L. LUTAUD	T Géographie physique et géologie dynamique	CHAZY	T Mécanique analytique.
G. BRUHAT	T Physique.	GAULT	Chimie (P. C. B.).
E. DARMOIS	T Enseignement de physi- que.	CROZE	Recherches physiques.
A. DEBIERNE	T Physique générale et Radioactivité.	DUPONT	T Théories chimiques.
A. DUFOUR	T Physique (P. C. B.).	VALIRON	T Calcul différentiel et intégral.
L. DUNOYER	T Chimie Physique.	BARRABÉ	Géologie structurale et géologie appliquée.
M. JAVILLIER	T Chimie biologique.	MILLOT	Biologie anim. (P.C.B.).
Henri VILLAT	T Mécanique des fluides et applications.	F. PERRIN	Théories physiques.
Ch. JACOB	T Géologie.	VAVON	T Analyse et mesures chimiques.
P. PASCAL	T Chimie générale.	G. DARMOIS	Calcul des Probabilités et Physique-mathé- matique.
M. FRÉCHET	T Calcul des Probabilités et Physique mathé- matique.	CHATTON	T Biologie maritime.
E. ESCLANGON	T Astronomie.	AUBEL	Chimie biologique.
H. BÉGHIN	T Mécanique physique et expérimentale.	Jacques BOURCART.	Géographie physique et Géologie dynami- que.
FOCH	T Mécanique expérimentale des fluides.	M ^{me} JOLIOU-CURIE.	Physique générale et Radioactivité.
PAUTHENIER	Physique (P.C.B.).	PLANTFOL	Biologie végét. (P.C.B.).
DE BROGLIE	T Théories physiques.	CABANNES	T Recherches physiques.
CHRÉTIEN	Optique appliquée.	GRASSÉ	T Zoologie (Evolution des êtres organisés).
PRENANT	T Anatomie et Histologie comparées.	PRÉVOST	Chimie (P.C.B.).
VILLEY	Mécanique physique et expérimentale.	BOULIGAND	Mathématiques.
COMBES	T Physiologie végétale.	CHAUDRON	Chimie (P.C.B.).
GARNIER	T Application de l'ana- lyse à la Géométrie	WYART	Minéralogie.
		TEISSIER	Zoologie.
		MANGENOT	Biologie végét. (P.C.B.).
		P. AUGER	Physique.
		MONNIER	Physiologie générale.

Secrétaire A. PACAUD.

Secrétaire honoraire D. TOMBECK.

A LA MÉMOIRE DE MES MAÎTRES

Louis HALLION

Membre de l'Académie de Médecine
Ancien Professeur Suppléant au Collège de France
Directeur honoraire du Laboratoire de Physiologie pathologique
à l'École pratique des Hautes Études

René GAYET

Professeur Agrégé de Physiologie à la Faculté de Médecine
Directeur du Laboratoire de Physiologie pathologique
à l'École pratique des Hautes Études

A Monsieur le Professeur M. TIFFENEAU

Membre de l'Institut et de l'Académie de Médecine

Doyen Honoraire de la Faculté de Médecine

*Qui s'est intéressé à ce travail,
entrepris sur ses suggestions.*

A Monsieur le Professeur G. SCHAEFFER

Professeur à la Faculté des Sciences

Pour son bienveillant accueil.

En témoignage de vive reconnaissance.

Contribution à l'étude de l'action vasomotrice de quelques esters nitreux et nitriques

INTRODUCTION

A l'occasion de recherches physiologiques sur la musculature lisse, nous avons été amené à considérer, dans des expériences préliminaires, les substances auxquelles on attribue communément, avec les réserves que cette discrimination comporte, une action directe, excitante ou inhibitrice, sur les muscles lisses eux-mêmes et non sur leurs éléments nerveux. Parmi les substances paralysantes susceptibles d'être employées, celles qui constituent le groupe des « nitrites » ont retenu notre attention, du fait qu'à leur évidente parenté s'associaient des différences notables de structure chimique, certaines étant des sels, d'autres des esters de l'acide nitreux, d'autres enfin des esters nitriques. Si ces différences paraissaient précisément pouvoir être mises à profit dans les essais que nous projetions, encore fallait-il s'attendre à enregistrer des résultats divers, quoique analogues, selon qu'il serait fait appel à tel ou tel composé du groupe pour diminuer ou abolir le tonus musculaire.

Afin de prévoir autant que possible ces résultats et de les mieux interpréter ensuite, il convenait de recueillir quelques indications sur l'activité respective des esters nitreux et nitriques dont nous disposions, en la confrontant avec celle du nitrite de sodium, et comme leur effet paralysant intéresse au premier chef la musculature vasculaire, nous avons nécessairement affaire le plus souvent, en nous référant aux multiples publications qui les concernent, à leur pouvoir vasodilatateur. Nous fûmes ainsi conduit à étudier nous-même celui-ci, quitte à ce que notre enquête

préalable prenne un développement non escompté et que soient différées les investigations que nous avons en vue (1).

C'est donc de cet effet vasculaire qu'il va être question, après un rappel de nombreux travaux sur sa mise en évidence et sur son mécanisme. Pour nos expériences, nous avons utilisé les nitrites d'amyle et d'éthyle, les nitrates d'amyle et d'éthyle, la trinitrine et, dans un but de comparaison, le nitrite de sodium, de telle sorte que les différentes subdivisions du groupe, soient représentées par les composés les plus classiques ; il manque à cette liste un ester nitrique de polyol tel que le mannitol, appartenant à une série que l'on sépare d'ordinaire des précédentes du fait de la faible solubilité de ces substances, mais dont relève en réalité la trinitrine, ester d'un homologue inférieur.

Ces recherches portent sur des points assez divers pour faire l'objet d'exposés distincts ; nous les avons cependant réunies en considérant qu'il s'agissait, dans tous les cas, de l'action vasomotrice exercée et que les mêmes moyens d'investigation étaient constamment mis en œuvre.

Après avoir pris pour règle de n'administrer les substances étudiées que par injection intravasculaire, seul mode dont elles soient semblablement justiciables et qui assure l'emploi, dans des conditions toujours identiques, de doses connues avec précision, nous nous sommes préoccupé tout d'abord du choix d'une technique permettant d'apprécier la vasodilatation produite chez le chien par des doses minimales, n'affectant pas sensiblement la pression artérielle. Il nous paraissait nécessaire dès le principe de pouvoir pratiquer, le cas échéant, des expériences répétées sur un même animal, pourvu que, malgré la petitesse des doses adoptées, les réponses enregistrées fussent manifestes et suffisamment régulières. Comme on le verra, nous avons retenu particulièrement la pléthysmographie des muqueuses nasales.

A l'aide de cette méthode, nous avons fait quelques observations sur l'effet vasodilatateur de la trinitrine, puis confronté les actions respectives des nitrites et nitrates

(1) Nous remercions vivement Mlle Denise Quivy, Chef des Travaux du Laboratoire, de sa constante collaboration.

énumérés ci-dessus. Pour l'interprétation de ces derniers résultats, nous devons évoquer les facteurs susceptibles de les conditionner, d'après les travaux antérieurs, en soulignant l'insuffisance des données existantes.

Ce fut de nouveau à la trinitrine que nous fîmes appel pour les expériences suivantes, concernant l'influence de l'acidose et de l'alcolose sur son action vasodilatatrice.

Nous avons finalement envisagé après l'influence de la traversée du foie un autre effet vasomoteur des mêmes substances, mais de sens opposé, à savoir la vasoconstriction réflexe qu'elles provoquent en tant qu'excitants chimiques du sinus carotidien, et celle, également réflexe, qui tend à corriger leur action hypotensive.

Tous ces points appellent sans nul doute des recherches complémentaires, auxquelles les circonstances présentes nous ont contraint de surseoir. Des avis très autorisés nous ayant incité à ressembler les résultats d'ores et déjà obtenus, nous les exposons ici, dans l'ordre qui vient d'être indiqué.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

CHAPITRE I

L'EFFET VASODILATATEUR ET LE POINT D'ACTION DES NITRITES

Ayant considéré essentiellement l'action vasodilatatrice des substances étudiées, nous croyons opportun de rappeler, avant d'indiquer nos propres résultats, les principales données que l'expérimentation a fournies sur cette propriété des nitrites ; aussi bien aurons-nous à en faire état. Nous avons pour cela tiré parti du travail déjà ancien de Cushny [31] en procédant aux suppressions et aux additions qui nous ont semblé utiles. Il sera le plus souvent question dans cet exposé du nitrite d'amyle, qui fut particulièrement étudié, et de façon presque exclusive, au début des recherches ; les autres substances qui constituent le groupe des nitrites se comportent, dans l'ensemble, de la même manière, avec les nuances que nous signalerons ultérieurement. Une discrimination systématique peut être négligée ici, pour simplifier.

★★

Qu'un pouvoir vasodilatateur extrêmement marqué caractérise les nitrites minéraux et les esters nitreux ~~et~~ nitriques, de très nombreuses constatations le montrent bien et l'on notera, au terme d'une énumération incomplète sans doute, la diversité des méthodes employées, après que Guthrie [66] eut remarqué la congestion de la face et du cou lors de l'inhalation de nitrite d'amyle. Compte tenu du mode d'investigation utilisé, les observations que nous avons relevées peuvent être classées ainsi.

Ce fut Richardson [156] qui inaugura la longue série de ces expériences en voyant se dilater, sous l'influence du

nitrite d'amyle, les vaisseaux de la membrane interdigitale de la grenouille. Ainsi était mise en évidence, pour la première fois de manière objective, l'action vasodilatatrice du nitrite, plusieurs années avant que Gamgee [59] ne découvrit son effet hypotenseur. De multiples observations analogues suivirent, portant sur le **calibre des vaisseaux** et pour lesquelles l'on s'en tint le plus souvent à une appréciation directe des variations de diamètre produites ; François-Franck [54] [55] et récemment Leake, Kammer et Hitz [107] eurent cependant recours, pour des mesures précises, à la méthode photographique. L'examen de la membrane interdigitale de la grenouille fut pratiqué par Gaspey [61] et Amez-Droz [2] ; celui de l'oreille (d'ordinaire chez le lapin) par Schüller [165], Gaspey [61], Filehne [45], François-Franck [52], et récemment par Wilson [190] à l'aide d'un dispositif spécial ; de la langue et du mésentère par Gaspey [61] et François-Franck [54] qui constata aussi chez le chien la dilatation des vaisseaux de la lèvre, de la muqueuse nasale et des extrémités [53] [52]). Celle des vaisseaux de la pie-mère fut observée par Schüller [165], Mc. Bride et Kempter [116], Biedl et Reiner [10], François-Franck [55], Hirschfelder [87], Leake, Kammer et Hitz [107] ; celle des glomérules de la grenouille par Bieter et Hirschfelder [11]), celle des capillaires de l'ongle par Carrier [24]. L'accord n'est pas fait sur la réponse des vaisseaux rétiens.

Ce fut la **perte de tonus de segments vasculaires**, en présence de nitrites ou de substances connexes, qu'enregistrèrent Cow [28] sur diverses artères, Pal [144], Vøegtlin et Macht [186], Spalteholz et Hochrein [171], Krantz et ses collaborateurs [101] [104] sur les artères coronaires, Maloff [122] sur des veines.

Tandis que ces méthodes permettaient de saisir la vasodilatation elle-même, ce sont ses conséquences que les suivantes mettent en évidence.

On ne saurait que mentionner l'étude de la **pression artérielle**, couramment pratiquée en l'espèce, et ajouter seulement les mesures récentes, par Hudizawa [89] de la pression capillaire chez l'homme, le chien et la grenouille.

Les **modifications du débit veineux** furent appréciées dans les veines jugulaire et mésentérique par Pick [146],

dans la veine fémorale par Burton-Opitz et Wolff [22] et par Pick [146] ; au niveau de la glande sous-maxillaire par Bayliss [6], et du foie par Burton-Opitz [23].

Au lieu de mesurer ainsi le débit, Hamilton [69] évalua la **vitesse de disparition** d'une substance introduite dans la circulation, avant et après l'administration de nitrite d'amyle.

C'est à la **pléthysmographie** que firent appel d'autres expérimentateurs en opérant sur l'intestin (Dixon [35]) ; l'oreille (Dixon [36]) ; le cerveau (Raphael et Stanton [151]) ; le foie (Edmunds [42]) ; la muqueuse nasale (Binet et Arnaudet [14]) ; le pancréas (Hardeman [70]) ; le rein (Tournade, Malmejac et Rocchisani [182]).

Dossin [37] préféra mettre en œuvre, sur la patte postérieure du chien, la **méthode des trois manomètres** de Nolf.

On trouve, d'autre part, de nombreux exemples de **perfusions**, soit de la tortue (Leech [108] [109]) de la grenouille (Atkinson [4], Marshall [127], Takada [174]) ; soit d'un organe ou d'une région appropriée. Foa [46] s'adressa à l'oreille ; Kobert [98], Bradbury [18], Marshall [127] au rein ; Kobert [98] au train postérieur ; Morita [138], Mc Laughlin [120] au foie ; Imai [94] à la moelle osseuse ; Masuda [131] à la glande surrénale ; Schmitt [162] au placenta ; Sakamoto [159] au testicule ; Hattori [71] à la glande thyroïde ; Ben Densham [33] à la patte postérieure ; Nikulin [140], au pénis ; Atkinson [4] aux uretères ; Loeb [112], Meyer [137], Schloss [160], Smith [168], Bodo [16], Staub et Grassmann [172], Kountz [99], Melville [134] [135], Krantz [101] [104], Katz [97] et leurs collaborateurs à la circulation coronaire ; Plumier [140], Ettinger [43], Löhr [114], Love, Mc Guigan et Wiley [115], Dirner [34], à la circulation pulmonaire.

A la vasodilatation correspondent d'une part la **baisse de la température interne**, à laquelle contribue toutefois le ralentissement des oxydations, qu'ont observée entre autres Krauss [105] et Jacoby [96], et d'autre part la **hausse de la température superficielle** notée en particulier par Rosenthal [158] pour l'oreille du lapin ; par Mudd, Goldman et Grant

[139] [65] chez l'homme pour la peau et les muqueuses naso-pharyngées.

C'est également une irrigation augmentée, sous l'influence du nitrite d'amyle, qui explique l'**hypersécrétion** pancréatique notée par Barlow [5], la **résorption accélérée** d'un œdème local (Aldersberg et Perutz [1], Schulmann et Marek [166]) l'**absorption accrue** de la strychnine au niveau de l'oreille, du bleu de méthylène, etc... au niveau de l'intestin (Douglas [38] [39]).

Il semble donc que la plupart des méthodes permettant d'enregistrer une vasodilatation aient été employées, en donnant des résultats positifs, pour l'étude des nitrites, et la première conclusion qui se dégage lorsque l'on considère les expériences faites sur des organes isolés, ou éervés, et sur les segments vasculaires, est que l'action des nitrites sur les vaisseaux s'exerce indépendamment du système nerveux central (1).

★★

Celui-ci n'intervient-il cependant pas, tout au moins dans une certaine mesure, par une dépression des centres vasomoteurs? Les expériences des partisans de cette doctrine n'ont pas résisté aux critiques qui en furent faites.

Que la rougeur produite par l'inhalation de nitrite d'amyle se limite souvent aux régions susceptibles de rougir sous des influences psychiques ou sexuelles, cela tien-

(1) On a donc observé une vasodilatation dans tous les territoires envisagés, avec une prédominance, soulignée par Pick [146], pour les régions abdominale et céphalique. Le comportement de la circulation intracranienne est encore controversé, malgré les constatations rappelées ci-dessus d'une dilatation des vaisseaux de la pie-mère, d'une augmentation du débit des artères (Schneider [163]), et des veines céphaliques (Gärtner et Wagner [60], Biedl et Reiner [10]), d'une hypotension notée par ces derniers au niveau du cercle de Willis, d'une chute de la pression capillaire de l'encéphale (Hudizawa [89]). Il en est de même, quoique l'on ait observé les dilatations déjà dites, et malgré les résultats obtenus par Hochrein et Keller [88] à l'aide de la méthode de Rein, en ce qui concerne la circulation pulmonaire. D'après Macht [118], le nitrite de sodium, le nitrite d'amyle, la trinitrine, le nitrate d'érythrol déterminent la constriction des segments d'artères, et d'assez nombreux travaux, avec des conclusions diverses, se rapportent à l'action du nitrite d'amyle sur la pression dans l'artère pulmonaire (Openchowski [142], Bradford et Dean [19], Wood [191], Mellin [133], Plumier [149], Petitjean [145] Wiggers [189], Mc Dowall [117]).

draît selon Filehne [44] à une action du nitrite sur les centres, car un effet purement périphérique ne serait pas ainsi localisé. Cet argument ne saurait être retenu puisque, comme le remarque Cushny [31], d'autres substances possédant une action directe sur la musculature vasculaire ont un effet pareillement plus accusé en certains points de l'organisme.

Ayant sectionné chez le lapin le sympathique cervical, Filehne [45] observa que l'inhalation du nitrite d'amyle ne déterminait pas toujours la dilatation des vaisseaux de l'oreille. L'intervention des centres n'en est pas prouvée puisque, malgré la section, la dilatation se produit parfois, comme l'a noté, après Schramm [164], l'auteur lui-même.

Egalement chez le lapin, Marinesco [126] sectionna d'un seul côté le sympathique cervical et le nerf auriculaire majeur ; les dilatations par le nitrite cessèrent alors d'être synchrones dans les deux oreilles et les réponses furent souvent inversées. Ce résultat est probablement inexact, car il est contredit par ceux d'autres expériences citées plus loin et comportant pareillement une section nerveuse, mais avec une appréciation beaucoup plus sûre de la vasodilatation.

Filehne sectionna, d'un côté, le sympathique cervical et l'excita électriquement de telle façon que le calibre des vaisseaux de l'oreille soit le même que du côté intact. L'animal ayant inhalé du nitrite d'amyle, la vasodilatation se manifesta seulement de ce côté, en rapport avec les centres. Cette expérience manque de rigueur, puisque suivant divers auteurs la déconnexion n'est pas assurée dans ces conditions.

On pouvait aussi irriguer l'oreille d'un lapin avec du sang normal et faire agir le nitrite d'amyle sur les centres, par inhalation. Filehne nota une vasodilatation, quoique le nitrite n'atteigne pas l'oreille. Cette constatation, faite d'ailleurs une seule fois, est infirmée par les expériences, du même type, de Burton-Opitz etc., mentionnées plus loin.

Dans d'autres expériences de Filehne, la ligature ou le pincement de la carotide interne et de la sous-clavière empêchait le nitrite de parvenir aux centres, tandis qu'il atteignait l'oreille par la carotide externe. La vasodilatation ne se produisit pas, mais seulement quand l'occlusion fut supprimée. L'absence de toute réponse au niveau de l'oreille

touchée par le nitrite, dont l'action périphérique n'est pas niable, montre que cette méthode est fallacieuse.

De ce que l'administration préalable de nitrite d'amyle n'empêche pas la constriction des vaisseaux de l'oreille par excitation du sympathique cervical (Bernheim [9], Filehne [44]) ni l'hypertension par excitation du splanchnique (Bernheim [9]), ni le ralentissement de la circulation dans la patte par excitation du sciatique (Pick [146]), ces auteurs avaient conclu que les éléments contractiles des vaisseaux n'étaient pas affectés par le nitrite, lequel avait donc une action centrale. Comme l'a fait observer Pick [146], on ne voit pas pourquoi la paroi vasculaire à tonus diminué ne répondrait pas à ces excitations pourvu qu'elles fussent suffisamment intenses, ce dont la nécessité fut soulignée aussi par Schramm [164], Cash et Dunstan [26].

Fröhlich et Morita [58] ont observé chez la grenouille, en faisant agir des vapeurs de nitrite d'amyle sur le cerveau mis à nu, une dilatation des vaisseaux splanchniques ; par contre, Foa [47] a trouvé sans effet sur la pression artérielle du chien l'injection de ce nitrite dans le quatrième ventricule.

Une action dépressive centrale des nitrites n'est donc aucunement démontrée, tandis que de meilleurs arguments conduisent à écarter l'hypothèse d'une telle action, et c'est même un effet excitant sur les centres vasomoteurs que des travaux plus récents conduisent aujourd'hui à attribuer aux nitrites.

★★

Les premiers tenants de la théorie d'une action purement périphérique furent Brunton [20] et Berger [8] qui constatèrent que la section complète de la moelle cervicale n'empêchait pas le nitrite d'amyle de provoquer une hypotension.

Puis Mayer et Friedrich [132] réalisèrent entre deux lapins des anastomoses vasculaires de telle sorte que l'encéphale de l'un puisse être irrigué par le sang de l'autre. Après que celui-ci eut inhalé du nitrite d'amyle et subi une forte hypotension, la perfusion fut établie mais ne détermina chez le lapin receveur aucune chute de la pression. Une autre expérience des mêmes auteurs consistait à bloquer les vaisseaux céphaliques afférents et efférents et à

injecter le nitrite dans le cerveau par une carotide ; la pression demeura inchangée.

De ces expériences se rapprochent celles, faites chez le chat, de Cash et Dunstan [26]. Après avoir placé une canule dans la carotide droite, lié l'artère vertébrale gauche et mis entre des pinces la carotide et la sous-clavière gauches, ils pincèrent ces deux vaisseaux, ce qui entraîna hypertension et bradycardie. Les pinces enlevées, la chute de pression fut considérable. L'inhalation de nitrite d'amyle provoqua alors l'hypotension et la tachycardie habituelles. Les vaisseaux étant pincés à nouveau, la pression s'éleva, puis le nitrite redonna l'effet précédent. Ces mêmes auteurs pincèrent aussi toutes les artères céphaliques ; l'injection de nitrite dans le bout cranial de la carotide ne détermina pas une chute de pression, mais au contraire une hypertension et un ralentissement du pouls (1). La chute se fit dès la désocclusion, le nitrite étant entraîné. Cash et Dunstan conclurent à l'absence d'une action centrale et firent observer que, pendant l'exclusion de la tête, le nitrite atteignait le bulbe par les anastomoses vasculaires existantes. L'intervention de centres médullaires demeure cependant possible, mais ils sont, selon ces auteurs, vraisemblablement subordonnés aux centres supérieurs et de comportement identique.

Après la section du sciatique, Pick [146] constata chez le chien que, malgré la forte hypotension provoquée par le nitrite d'amyle, le débit de la veine fémorale n'était que faiblement réduit ; on doit remarquer cependant que la patte n'était pas vraiment déconnectée d'avec les centres.

L'administration au chien de nitrite d'amyle ou de trinitrine n'empêchant pas l'excitation d'un nerf sensible de provoquer l'hypertension habituelle, ni celle du bout central du vague de déterminer l'effet inverse, Durdufi [41] en conclut que ni le centre vasoconstricteur, ni le centre vasodilatateur ne sont touchés par ces substances. Dénuées d'action, d'après cet auteur, sur les vaisseaux superficiels de la langue, elles ne modifient pas, en stimulant les centres vasomoteurs, l'aspect d'une moitié de la langue normalement innervée, par comparaison avec l'autre moitié pour laquelle l'hypoglosse et le lingual sont sectionnés.

(1) Ceci paraît dû à une excitation chimique du sinus carotidien. (Voir Chapitre VII.)

Burton-Opitz et Wolf [22] réalisèrent une circulation artificielle dans une patte postérieure de chien. L'inhalation de nitrite ne détermina aucune modification, par action centrale, de l'écoulement veineux (1). Par contre, après injection d'une faible dose de nitrite dans l'autre fémorale, le débit s'accrut dans la patte correspondante sans que la pression soit pratiquement touchée ; il faut pour cela une dose plus élevée, qui passe dans la circulation générale et affecte en outre légèrement la pression veineuse.

A l'aide de la méthode de Nolf, Dossin [37] établit, chez le chien dont une patte était énervée, que l'injection intraveineuse de nitrite de sodium provoquait une dilatation sensiblement identique dans les deux pattes, et même plus marquée dans la patte énervée (2). D'autre part, en l'absence de section nerveuse, l'injection du nitrite dans l'artère desservant une patte normale fut suivie d'une dilatation beaucoup plus rapide dans celle-ci que dans l'autre patte, le nitrite exerçant tout d'abord localement son effet.

Bayliss [6] a constaté que le nitrite d'amyle augmentait le débit veineux de la glande sous-maxillaire malgré la section du sympathique cervical et de la corde du tympan.

Au cours de leurs essais sur le di-nitrate d'iso-mannide, Krantz, Carr, Foreman et Ellis [104] ont pu pratiquer la décérébration du chien, sans que les résultats en soient modifiés.

Au lieu de la dépression du centre vasomoteur, admise par les auteurs que nous avons cités, ce fut le plus souvent son excitation qu'observèrent Pilcher et Sollmann [148] en perfusant chez le chien la rate ou le rein ayant conservé leurs connexions nerveuses. L'inhalation de nitrite d'amyle, l'injection intraveineuse de nitrite de sodium et de trinitrine furent fréquemment suivies d'une vasoconstriction de l'organe irrigué, concomitante à l'hypotension somatique. Il s'agit là probablement, selon ces auteurs, d'un effet secondaire de la chute de pression et de l'anémie cérébrale, mais pas forcément d'une excitation du centre vasomoteur par la substance administrée.

(1) Une méthode plus fine eût sans doute pu montrer une certaine vasoconstriction, partiellement correctrice de l'hypotension, dans la patte normale. (Voir Chapitre VIII.)

(2) Voir également le chapitre VIII pour cette différence de réponse (constriction correctrice).

Ce fut bien à une excitation que des expériences analogues ont fait conclure plus récemment Tournade, Malméjac et Rocchisani [182]. Ils virent chez le chien, après inhalation de nitrite d'amyle par la canule trachéale, diminuer nettement de volume le rein irrigué par un congénère mais nerveusement intact, tandis que celui de l'autre rein, énervé, témoignait d'une vasodilatation ou suivait passivement la chute de la pression générale. La constriction (1) des vaisseaux du rein irrigué n'est pas déclenchée par l'hypotension, car elle se produit chez l'animal après section des frénateurs cardio-aortiques et sino-carotidiens. A vrai dire, il existe d'autres zones baro-sensibles accessoires mises en évidence plus récemment (Chap. VIII).

Cette seconde série d'observations contribue à faire dénier à peu près sûrement aux centres vasomoteurs une intervention dans l'effet vasodilatateur des nitrites et des substances voisines. Leur action étant donc essentiellement périphérique, encore reste-t-il à savoir si elle s'exerce sur les ganglions, sur les terminaisons nerveuses ou sur la musculature vasculaire elle-même.

★ ★

Ces points sont difficiles à élucider, et de peu nombreuses données les concernent.

Selon Sollmann [170], les nitrites agissent après la dégénérescence des ganglions cervicaux et doivent ainsi affecter la jonction myo-neurale ou la substance même du muscle.

Le nitrite de sodium et le nitrite d'amyle paralyseraient momentanément ou de façon durable, selon Fröhlich et Loewi [56], les fibres vasodilatatrices (non sympathiques, inhibitrices) et non les fibres excitantes correspondantes, ni les nerfs autonomes thoraciques et dorsaux, qu'ils soient excitants ou inhibiteurs. Ces auteurs furent conduits à admettre une action spécifique des nitrites sur les terminaisons des fibres ganglionnaires.

(1) Cette vaso-constriction a une origine toute différente de celle qui détermine, dès le début de l'inhalation du nitrite, une hypertension fugace maintes fois signalée et que Mayer et Friedrich [132] expliquèrent par un réflexe partant des voies respiratoires inférieures. Cet effet hypertenseur du nitrite d'amyle fut étudié chez le chien par Dautrebande [32] et chez l'homme par Maréchal [124], [125].

Durdufi [41] a constaté que, chez les sujets ayant reçu de la trinitrine ou du nitrite d'amyle, l'excitation du lingual et celle de l'hypoglosse déterminent respectivement le rougissement et le pâlisement habituels de la langue.

Que les terminaisons nerveuses constrictrices ne soient pas entièrement paralysées par le nitrite d'amyle, cela est montré également par les effets rapportés plus haut de l'excitation du bout périphérique du sciatique et du splanchnique, provoquant la vasoconstriction pourvu que l'excitation soit convenablement accrue. Il en fut de même dans les expériences de François-Franck [51] comportant des excitations de nerfs sensibles avec vasoconstriction réflexe non empêchée par le nitrite d'amyle ; l'action de celui-ci s'exerce, selon cet auteur et selon Dugau [40], sur les appareils nerveux vasodilatateurs.

Pilcher et Sollmann [148] ont observé que la chute de pression due aux nitrites est pratiquement la même chez l'animal normal et chez l'animal présentant une hypertension provoquée par la digitale, l'ergot, l'extrait hypophysaire, l'hydrastinine, l'ouabaïne ou l'adrénaline. Inversement, l'adrénaline, la digitale et le strophanthus suscitent une élévation marquée de la pression artérielle, qui est fortement abaissée par les nitrites. Cette indépendance a donné à penser que le point d'attaque des nitrites diffère essentiellement de celui des agents presseurs. Dans un autre travail [169], ces auteurs avaient constaté que, chez le chat recevant de la trinitrine, l'excitation du dépresseur provoquait une notable hypotension additionnelle et estimé que les mécanismes de ces vasodilatations ne devaient pas être identiques.

Même si l'on considère, en faisant état de ces diverses constatations, que les terminaisons vasomotrices ne sont pas touchées par les nitrites, il reste encore à situer le point d'action de ceux-ci dans les « centres intra-muraux » comme le pense Huizinga [91] ou sur la fibre musculaire. Ainsi se trouve soulevée la question très controversée (1) de l'existence et de la répartition de ces éléments ganglionnaires dans la paroi des vaisseaux. Il conviendrait, par surcroît, même dans le cas des artères placentaires, ombili-

(1) Voir les rapports de Hermann [73] et de Malmejac [121].

cales, et des vaisseaux des membres, que les histologistes estiment démunis de telles cellules, d'envisager l'éventuelle intervention, comme élément finalement en cause, des réseaux fibrillaires admis par certains auteurs, mais vivement contestés par d'autres.

Nous nous bornons à rappeler que, comme arguments tendant à montrer une action des nitrites sur la musculature vasculaire elle-même, on a invoqué la paralysie qu'ils déterminent de divers muscles lisses de la sangsue (Pick [147], Haase [67]) ; de l'intestin (Atkinson [4], Hirschfelder [86]) ; de l'uretère (Atkinson [4], Macht [119]) ; des chylifères (François-Franck [54]) ; de l'œsophage et de la vessie (Bottazzi [17]) ; de la vésicule biliaire (Lieb et Mc Worther [111]). D'autre part, une dilatation a été enregistrée avec toutes les artères isolées, quelle que soit leur innervation, et l'on relève un assez constant parallélisme entre l'effet hypotenseur des différents nitrites acycliques et leur toxicité pour le gastrocnémien de la grenouille (Cash et Dunstan [26]) ; il s'agit là à vrai dire d'un muscle strié.

*
* *

En conclusion de cet exposé, une action directe des nitrites sur les fibres lisses des vaisseaux semble probable, avec quelques réserves à maintenir tant que demeurera incertaine l'origine nerveuse ou musculaire du tonus vasculaire périphérique. D'autres questions se posent encore concernant les processus chimiques éventuellement en cause dans le cas des sels et esters nitreux, la relation parfois dite entre leur effet vasodilatateur et l'altération qu'il provoquent des pigments sanguins, la nécessité pour les esters nitriques de se transformer préalablement en nitrites, etc. Ces points seront envisagés plus loin (Chapitre IV) après l'étude de l'activité respective des divers constituants du groupe.

CHAPITRE II

CHOIX D'UN MODE D'ÉTUDE DE LA VASODILATATION DUE AUX NITRITES

De nombreuses méthodes étaient susceptibles d'être mises en œuvre pour ce travail et nous trouvions précisément, comme on vient de le voir, maints exemples de leur application à l'étude des nitrites. Nous n'avons retenu que certaines d'entre elles, qui devaient permettre de comparer dans de bonnes conditions les vasodilatations déterminées par les composés dont nous disposions, et qui, au surplus, nous étaient déjà familières.

Cette seule considération n'explique cependant pas que nous ayons écarté d'emblée l'emploi de segments d'artère ; la musculature de ceux-ci paraît se fatiguer trop rapidement pour que l'on puisse effectuer, sur un même matériel, des essais répétés, et les conditions réalisées lors de telles expériences sont en outre trop peu physiologiques. A un moindre degré toutefois, les mêmes remarques s'appliquent aux perfusions d'organes ou de membres et nous n'avons pratiqué (chap. V) que la perfusion du train antérieur ou postérieur du cobaye, sans d'ailleurs en tirer profit.

Pour apprécier la vasodilatation en quelque point de l'organisme, en enregistrant avec la rigueur requise les variations du calibre des vaisseaux ou celles de la température, il eût fallu utiliser des dispositifs photographiques ou thermo-électriques qui nous faisaient défaut ; de multiples causes d'erreur (variations spontanées, etc.) eussent sans doute rendu malaisée l'interprétation des résultats. Quant à la mesure des débits veineux « in situ », son em-

ploi, pour des expériences successives chez un même sujet, entraîne une spoliation sanguine plus ou moins importante, à moins que le sang ne soit réinjecté ou que l'on ne pratique des déterminations thermo-électriques en s'inspirant des travaux de Rein. Nous n'en avons fait qu'un usage occasionnel (Chap. IV) en opérant sur la glande sous-maxillaire.

On pourrait de prime abord se borner à inscrire la pression artérielle et rapporter simplement l'hypotension observée à la vasodilatation produite. Quoique cet enregistrement de la pression soit évidemment très instructif, il ne constitue pas en l'occurrence le meilleur mode d'étude. S'il suffit, pour que la pression soit affectée, d'administrer en injection intra-veineuse une faible dose de substance, encore convient-il que les dénivellations manométriques ne demeurent pas trop discrètes, afin que puisse être évaluée nettement l'activité respective de chaque produit. Lorsqu'on provoque ainsi des chutes appréciables de la pression, celle-ci ne se rétablit sensiblement que d'une manière assez lente et l'on doit espacer les injections de nitrites ou nitrates au risque d'opérer, en fin d'expérience, sur un animal dont le tonus vasomoteur s'est modifié entre temps, tandis que sa pression générale s'est abaissée peu à peu du fait de ces agressions successives. La seule mesure de la pression artérielle ne se prêtait donc pas parfaitement aux confrontations que nous avons en vue et nous avons eu recours de préférence à un mode plus sensible d'exploration.

Sans échapper à toute objection, la pléthysmographie d'un organe ou d'une région convenablement choisie devait nous fournir les indications désirées. La substance pouvait être injectée dans l'artère correspondante à dose minime, capable de déterminer, en traversant tout d'abord l'organe ou la région, une vasodilatation manifeste mais trop faible pour modifier notablement la pression générale ; en fait, celle-ci resta inchangée dans la plupart de nos expériences, ou du moins ses perturbations furent peu marquées et fugaces (1).

(1) Pour cette recherche d'un mode opératoire adéquat, nous avons employé presque exclusivement la trinitrine, en solutions très diluées obtenues à partir de la préparation de Rhône-Poulenc à 1 p. 100, dont le titre était vérifié par la méthode de la pharmacopée allemande (saponification en présence d'eau oxygénée).

1^o) **Pléthysmographie de la rate et du rein.** Quoique cette technique se prête mal aux injections locales, qui ne peuvent être pratiquées sans risque de déplacement des appareils, nous l'avons employée en premier lieu chez le chien ; il ne s'agissait guère alors que d'injections dans une sa-phène. Nous avons constaté ainsi que la rate, placée dans un oncographe de Tournade, ne répondait pas par une dilatation, mais par une réduction de volume que François-Franck [52] avait déjà notée, avec un tracé très accidenté. Cette réponse est montrée par la figure 1, correspondant à une injection de trinitrine.

L'augmentation du volume du rein (oncographe de Hallion et Comte) ne fut jamais que très faible (fig. 1) à moins qu'on ne majore la dose de trinitrine, la pression générale étant alors abaissée. Avec le nitrite d'amyle, une diminution du volume du rein fut très souvent observée, dont les figures 8 et 14 donnent des exemples, et que Dossin [37], Tournade, Malméjac et Rocchisani [182] considèrent comme un phénomène passif d'entraînement par la chute de la pression, tandis que François-Franck [52] y voit le signe d'une vasoconstriction active.

2^o) **Pléthysmographie de l'extrémité de la patte antérieure.** On dégage l'artère axillaire au creux de l'aisselle, l'ablation des petits et grands pectoraux permettant d'accéder à l'artère scapulaire que l'on sectionne entre deux ligatures et dont le bout central sera utilisé pour faire des injections locales. La patte est maintenue en extension forcée et on enferme son extrémité jusqu'à l'articulation radio-carpienne dans un récipient tubulé de dimensions convenables. Pour assurer, sans compression des vaisseaux superficiels, la fermeture du pléthysmographe, nous avons substitué à l'emploi de la manchette de caoutchouc habituelle le mode d'obturation suivant. Après avoir introduit au niveau de l'articulation des tampons de coton imbibés de silicate de potassium dissous, on fait arriver par la tubulure la solution de silicate, dont une couche de 5 cm. environ surmonte le coton, puis une solution d'acide chlorhydrique au demi ; il se forme ainsi un anneau de silice gélatineuse qui clôt l'oncographe en adhérant fortement au coton, aux poils de l'animal et à la paroi de verre. La tubulure est alors mise en relation avec un tambour inscripteur. Nous avons également utilisé, pour un tel colmatage, une solution concentrée de gomme adragante,

ou de gélatine, mais l'étanchéité était alors moins bien assurée, en raison des modifications, pendant les essais, de la température cutanée.

Cette méthode qui ne met en œuvre qu'une région peu vascularisée ne tarda pas à être abandonnée, faute d'une sensibilité suffisante. Les tracés, analogues à ceux que nous décrivons plus loin pour la patte postérieure, étaient généralement moins réguliers et, lors des injections locales, l'accès de l'artère, sans modifications mécaniques de la circulation dans la patte, présentait souvent des difficultés.

3°) **Pléthysmographie de la patte postérieure (cuisse).**

Elle nous a donné de meilleurs résultats. Dossin [37] lui avait cependant préféré la méthode de Nolf [141] aux trois manomètres également utilisée par nous dans la dernière partie de ce travail (Chap. VII), en estimant que la mise en place des pléthysmographes était malaisée et les lectures rendues délicates par la contraction des muscles. Nous n'avons pas rencontré ces obstacles en employant le dispositif dont s'étaient servi R. Gayet et ses collaborateurs [62] [64] au cours de leurs travaux sur l'adrénaline.

On pratique une incision circulaire au niveau de l'articulation tibio-fémorale et on décolle la peau jusqu'à la racine du membre d'une part, et sur 10 cm. au-dessous du genou d'autre part ; les muscles ainsi dénudés sont revêtus d'une gaine métallique en tronc de cône sur laquelle on rabat et assujettit les deux manchettes de peau préalablement ménagées. Un tube de caoutchouc relié à un tambour de Marey est introduit dans la cavité close. En vue d'injections locales, on prépare l'artère fémorale profonde que l'on sectionne entre deux ligatures et dans le bout central de laquelle on place une petite canule métallique.

Les figures 12, 17 et 18 fournissent des exemples de tracés ainsi obtenus en injectant un ester nitreux ou un ester nitrique dans l'artère fémorale.

4°) **Pléthysmographie de la muqueuse des fosses nasales.**

Quoique la technique précédente se soit montrée utilisable, nous avons plus couramment fait appel à cette autre méthode, suivant le mode opératoire de François-Franck [53] et Hallion [68]. Estimant qu'il convient de la décrire en détail et d'en résumer l'historique (Appendice, page 29), nous nous bornons à rappeler qu'elle consiste à obtu-

rer l'orifice postérieur des fosses nasales et à mettre celles-ci en communication avec un tambour de Marey par un tube de caoutchouc introduit dans une narine. Les fosses nasales sont ainsi transformées en une cavité close, très richement vascularisée. Une vasodilatation se traduit par une réduction du volume de la cavité et par une élévation du levier inscripteur ; inversement, une descente du levier correspond à une vasoconstriction, avec élargissement de la cavité par rétraction de la muqueuse.

Bon nombre de nos tracés ont été obtenus de cette manière, et nous ne reproduisons ici que la figure 1. On voit qu'en injection dans une saphène, une dose de trinitrine de 8 gamma seulement par kilo, insuffisante pour déterminer une hypotension, ne laisse pas de susciter chez le chien une vasodilatation nasale très accusée, contrastant avec la réponse minime du rein et la constriction splénique. On notera aussi l'allure régulière de la réaction produite, sans ondulations parasites de la courbe, et qui doit permettre d'autant mieux des comparaisons que, la pression demeurant inchangée, il sera loisible d'effectuer des injections répétées chez un même animal.

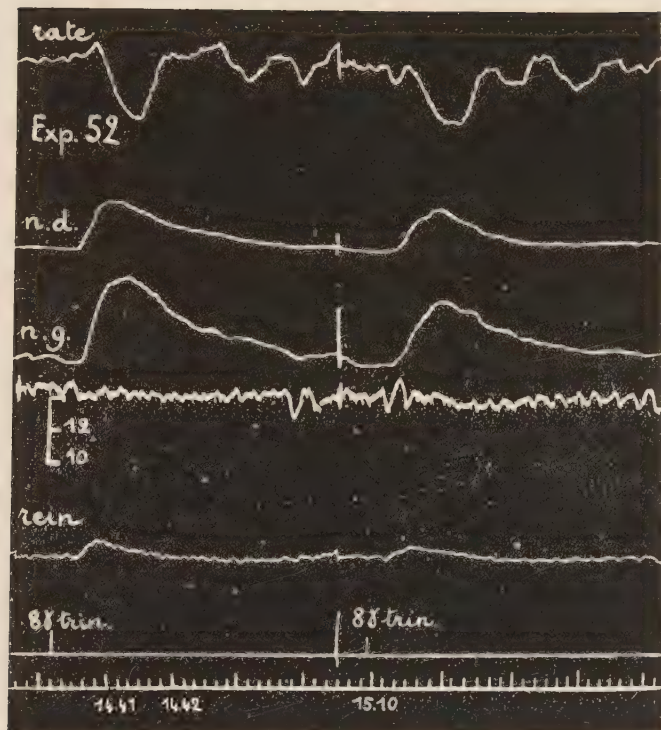


Fig. 1

Chien de 16 kg., chloralosé. De haut en bas : volumes de la rate, des muqueuses nasales droite et gauche, pression fémorale, volume du rein. A 14 h. 40, et à 15 h. 10, injection dans la sa-phène de 8 gamma de trinitrine par kg.

CHAPITRE III

REMARQUES SUR L'ACTION VASODILATATRICE DE LA TRINITRINE ÉTUDIÉE PAR LA PLÉTHYSMOGRAPHIE DE LA MUQUEUSE NASALE

Dans le chapitre précédent, nous avons mis en évidence la dilatation des vaisseaux de la muqueuse nasale par la trinitrine et souligné les avantages de ce mode d'exploration. En le mettant en œuvre, nous avons pu faire les remarques suivantes, les injections étant pratiquées soit dans une saphène, la trinitrine ne parvenant à la région nasale qu'après avoir traversé l'organisme ; soit dans une carotide (par le bout central d'une artère thyroïdienne sectionnée entre deux ligatures) de telle sorte que la substance pénètre aussitôt dans la circulation céphalique et atteigne pratiquement d'emblée les vaisseaux de la muqueuse.

I. INJECTION DANS UNE SAPHÈNE

1°) **Sensibilité.** — Il suffit d'une dose très faible de trinitrine pour enregistrer une réponse positive, et quelques gamma ont toujours déterminé une vasodilatation évidente. Chez un de nos chiens, la dose liminaire, dont l'administration modifiait déjà le tracé de façon nettement perceptible, n'était que de 0,8 gamma de trinitrine par kilo. Il va de soi que, comme pour les autres substances physiologiquement actives, tous les sujets ne fournissent pas une même vasodilatation après injection d'une même dose.

Nous n'avons pas été amené à dégager de règle à cet égard.

2°) **Constance des réponses.** — Dans la plupart des cas, et ce point importe grandement pour les comparaisons, des injections successives d'une même dose à un animal provoquent des vasodilatations de même ordre. A titre d'exemple, nous reproduisons la figure 2 montrant les effets

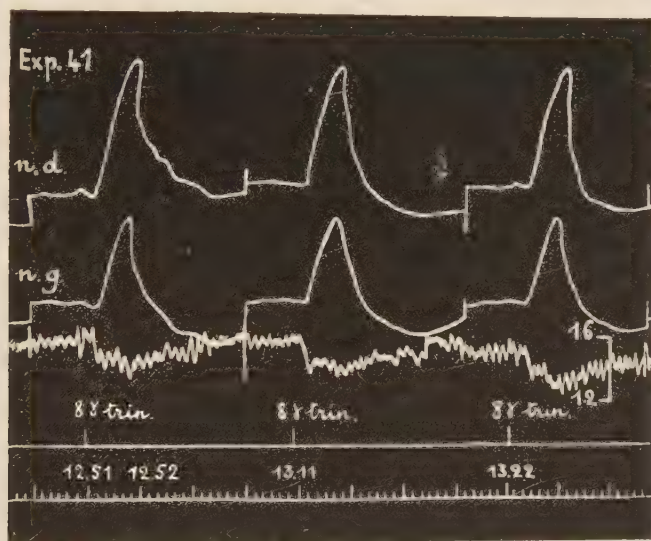


Fig. 2

Chien de 16 kg., chloralosé. De haut en bas : volumes des muqueuses nasales droite et gauche, pression fémorale. A 12 h. 51, 13 h. 11 et 13 h. 22, injection dans la saphène de 8 gamma de trinitrine par kg.

de 8 gamma de trinitrine, injectés à trois reprises. Il importe évidemment que les volumes de solution injectés et la vitesse d'introduction dans le vaisseau demeurent inchangés d'une expérience à l'autre.

Lorsqu'on répète ainsi les injections pendant des heures, il arrive nécessairement un moment où les réponses s'atténuent peu à peu, ce que la fatigue de la musculature vasculaire suffit à expliquer sans que l'on ait à invoquer une accoutumance. Inversement, et cette observation offre un plus grand intérêt pratique, la réaction maxima n'est pas toujours obtenue dès les premières injections. Il est fréquent

d'enregistrer une progression, puis une stabilisation analogues à celles que montre la figure 4.

Avant de procéder à des comparaisons, il faut donc s'assurer que les réponses à une dose constante, injectée plusieurs fois, sont devenues régulières ; on connaît bien d'autres exemples de ce phénomène de sensibilisation, mais il convenait de le souligner dans le cas présent.

3^e) **Proportionnalité des réponses.** — Sous réserve de vérifier que le comportement de la muqueuse nasale demeure inchangée et d'écarter les sujets qui ne répondraient pas à cette exigence, on peut s'assurer, comme nous l'avons

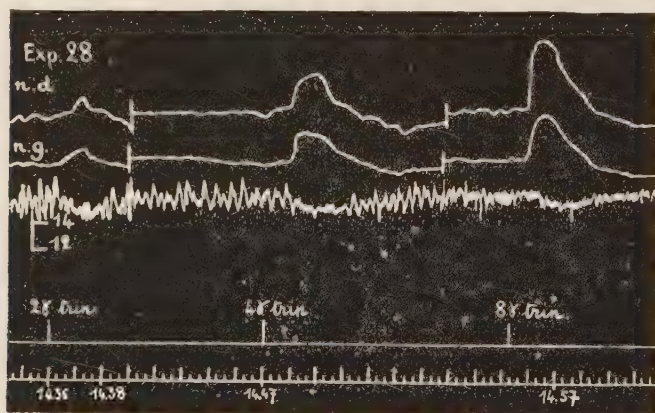


Fig. 3

Chien de 26 kg., chloralosé. De haut en bas : volumes des muqueuses nasales droite et gauche, pression fémorale. Injections dans la saphène : à 14 h. 36, de 2 gamma de trinitrine par kg. ; à 14 h. 47, de 4 gamma ; à 14 h. 55, de 8 gamma.

fait, que l'ampleur des vasodilatations enregistrées est d'autant plus grande que la dose est plus élevée. La figure 3 correspond à une telle expérience, les doses injectées étant de 2, 4 et 8 gamma de trinitrine.

Cette proportionnalité fut assez régulière chez bon nombre d'animaux pour que nous ayons pu déterminer, par tâtonnements et en encadrant les réponses avec celles que nous fournissaient des solutions étalons, le titre des dilutions de trinitrine ; il fallait évidemment veiller à ne jamais injecter de doses déterminant la vaso-dilatation maxima.

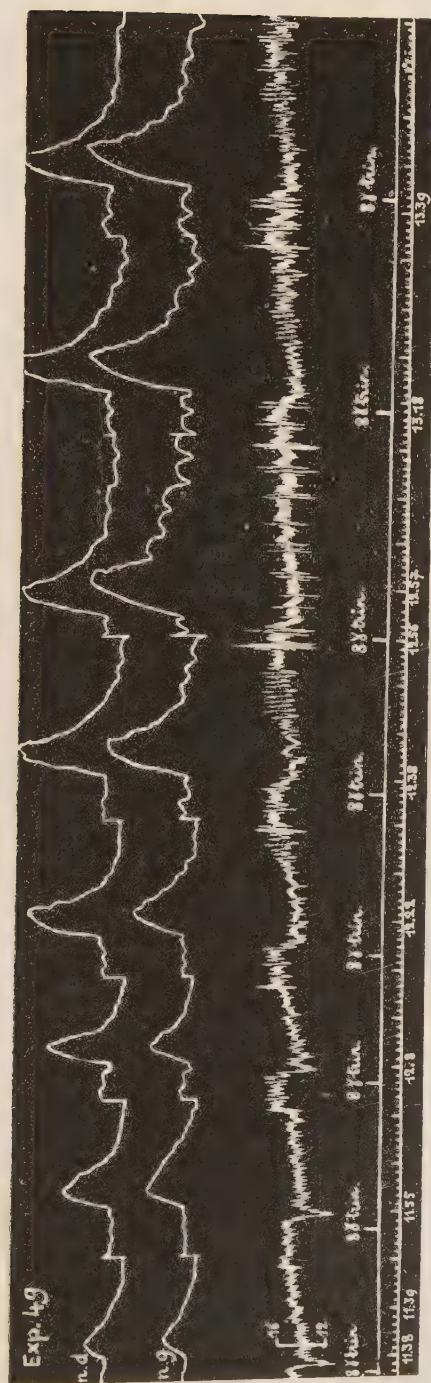


Fig. 4

Chien de 22 kg., chloralosé. De haut en bas : volumes des muqueuses nasales; droite et gauche, pression fémorale. A 11 h. 38, 11 h. 55, 12 h. 21, 12 h. 38, 12 h. 56, 13 h. 18 et 13 h. 39, injection dans la saphène de 8 gamma de trinitrine par kg.

II. INJECTIONS DANS UNE CAROTIDE

Dans cette autre série d'expériences, les injections furent faites dans le bout central d'une artère thyroïdienne, le tampon qui obturait l'orifice postérieur des fosses nasales étant inséré le plus profondément possible, afin qu'il ne subsiste pratiquement pas de communication entre les deux fosses.

On peut faire ainsi répondre alternativement la muqueuse nasale droite et la muqueuse nasale gauche (fig. 5).

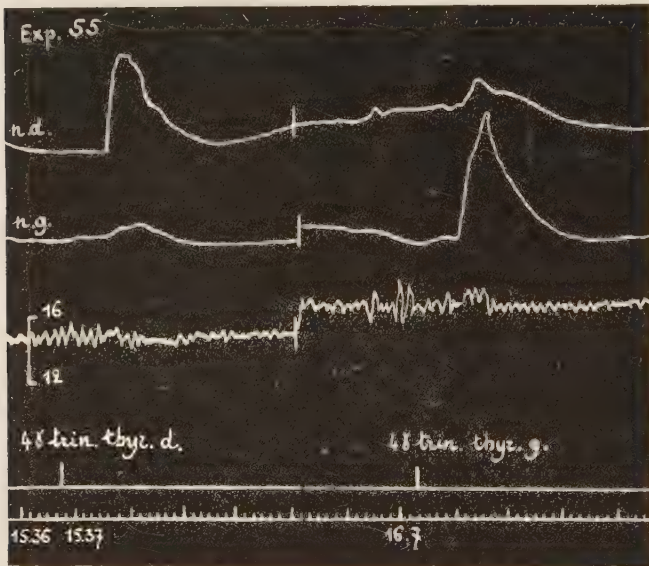


Fig. 5

Chien de 22 kg., chloralosé. De haut en bas : volumes des muqueuses nasales droite et gauche, pression fémorale. A 15 h. 37, injection de 4 gamma de trinitrine par kg. dans la carotide droite. A 16 h. 7, même injection dans la carotide gauche.

Que la muqueuse non en cause ne demeure pas tout à fait inerte, même quand la séparation est rigoureuse, cela s'explique par la pénétration dans ses vaisseaux d'une trace de trinitrine ou, ce qui n'est pas probable puisque les débuts des réactions sont simultanés, par l'arrivée d'un peu de substance ayant parcouru la circulation générale.

Ces réponses énergiques et presque immédiates ten-

dent à corroborer selon nous la notion, qui sera envisagée plus loin (Chap. IV), d'une action **directe** de l'ester nitrique qu'est la trinitrine, sans transformation préalable en nitrite.

Il nous a paru d'autre part intéressant de vérifier que des résultats semblables étaient obtenus **après exclusion**

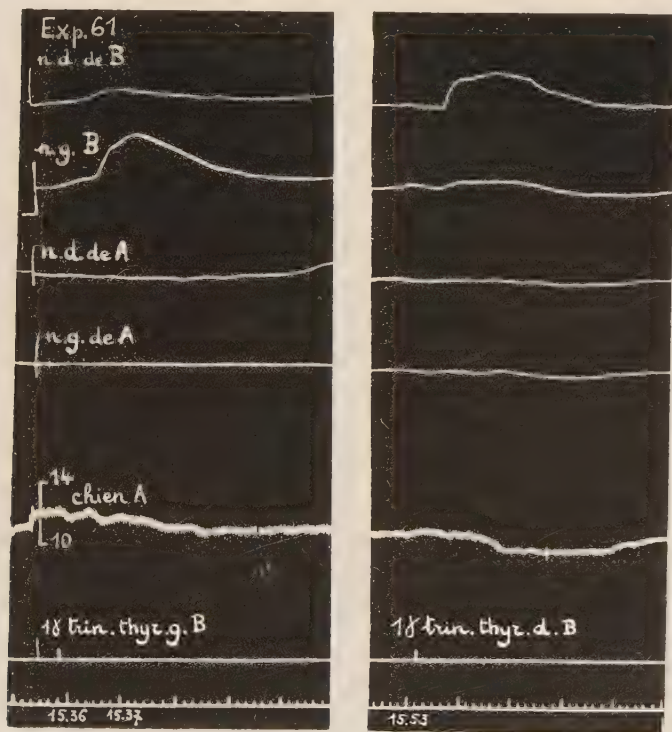


Fig. 6

Tête du chien B (21 kg.), irriguée par le chien A (26 kg.). De haut en bas : volumes des muqueuses nasales droite et gauche de B, des muqueuses nasales droite et gauche de A ; pression fémorale de A. A 15 h. 36, injection de 1 gamma de trinitrine par kg., dans la carotide gauche de B. A 15 h. 53, même injection dans la carotide droite.

du système nerveux central. Avec l'aide de R. Gayet, nous avons réalisé à plusieurs reprises la technique dite de la « tête au cou », conformément au protocole suivant : dénudation des carotides et des jugulaires externes ; ligature des artères et des veines vertébrales ; section des muscles

sterno-mastoïdiens et sterno-hyoïdiens, de l'œsophage, de la trachée, des veines jugulaires internes ; ligature des carotides ; écrasement avec l'appareil de Chassaignac des tissus extérieurs au rachis ; trépanation bilatérale pour l'extirpation des hémisphères cérébraux, du cervelet et du mésencéphale ; destruction du bulbe opérée au doigt selon Pavlov ; remplissage avec de l'ouate de toute la cavité crânienne et occlusion par les muscles temporaux ; anastomoses carotido-jugulaires au moyen de tubes de Payr. La tête ainsi décérébrée subissait pendant 30 minutes en moyenne une anémie paralysant les ganglions respectés dans ces opérations, et ne demeurait reliée circulatoirement au tronc, mais sans inconvénient en l'espèce, que par les vaisseaux intraspinaux.

Le graphique 6, reproduit à titre d'exemple, fait voir que l'injection de 1 gamma seulement de trinitrine dans l'une ou l'autre carotide alimentant la tête perfusée du chien B suscite la vasodilatation localisée habituelle, quoique l'innervation des muqueuses soit réduite aux éléments périphériques.

Lorsque la trinitrine est introduite dans la circulation générale du chien donneur A (fig. 7), les quatre réponses escomptées se laissent enregistrer chez le perfuseur et dans la tête perfusée, avec seulement la différence de grandeur qui s'explique par la différence d'irrigation sanguine.

C'est là un mode de démonstration de l'action périphérique de la trinitrine, auquel on n'avait pas encore fait appel.

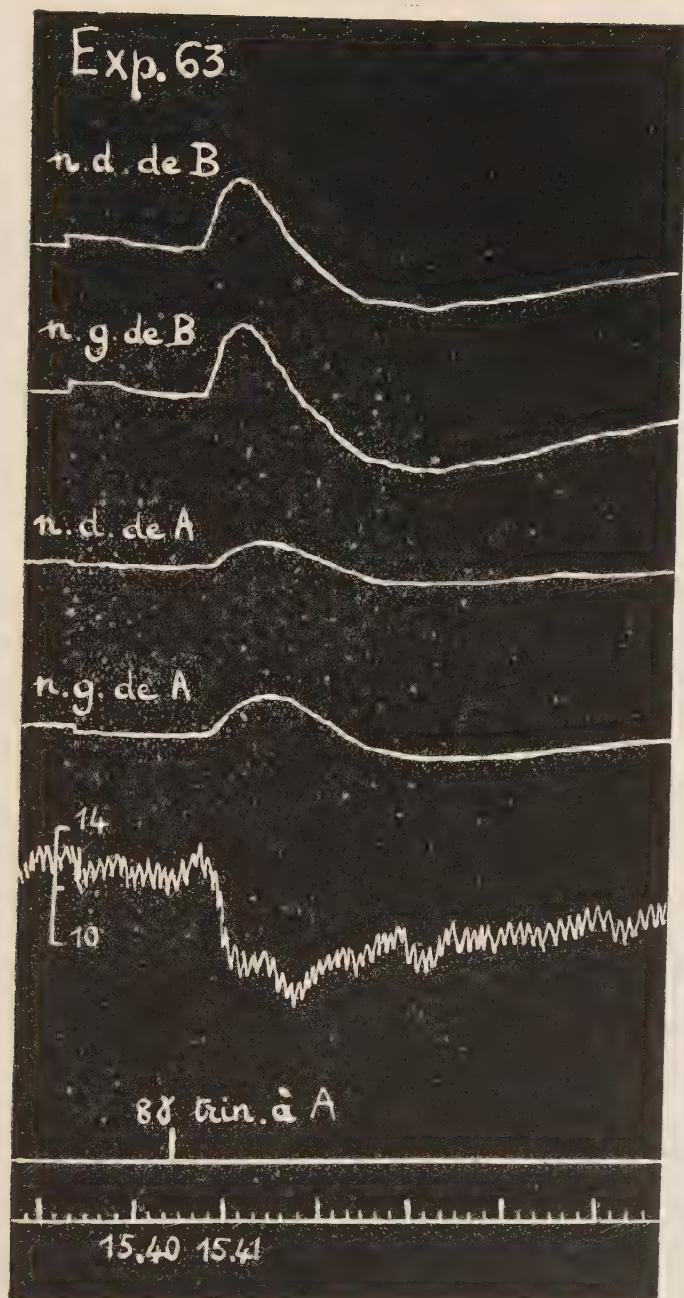


Fig. 7

Tête du chien B (19 kg.), irriguée par le chien A (18 kg.).
De haut en bas : volumes des muqueuses nasales droite et gauche de B, des muqueuses nasales droite et gauche de A ; pression fémorale de A. A 15 h. 40, injection dans une saphène de A de 8 gamma de trinitrine par kg.

CHAPITRE IV

REMARQUES SUR L'ACTION VASODILATRICE COMPARÉE DE QUELQUES NITRITES ET NITRATES

Il convenait de chercher à préciser, en utilisant les méthodes indiquées et en particulier la pléthysmographie nasale, le pouvoir vasodilatateur des composés dont nous disposions (1).

Sans doute sait-on déjà, et depuis longtemps, que les principaux représentants de ce groupe, ceux qui retiennent le plus l'attention en tant qu'agents hypotenseurs, affectent différemment la pression artérielle. De l'action progressive mais soutenue du nitrite de sodium se distinguent celle très rapide et plutôt brève du nitrite d'amyle, l'effet presque aussi rapide et plus persistant de la trinitrine, et la réponse tout autre des sujets aux nitrates d'érythrol, etc., qui ne modifient la pression que de façon tardive, mais prolongée.

En considérant la manière dont ces notions ont été obtenues, on les voit se dégager surtout de l'examen des très nombreux résultats enregistrés chez l'homme. Le plus souvent, l'une ou l'autre des substances étudiées fut administrée au sujet selon le protocole habituel, c'est-à-dire

(1) Nitrite de sodium Kahlbaum; nitrite et nitrate d'éthyle, nitrite et nitrate d'amyle préparés ou purifiés par Mlle J. Lévy, Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine, que nous remercions vivement de son obligeance. Ces produits, conservés à l'abri de l'air et de la lumière, étaient utilisés dans un bref délai. Par esters amyliques, nous entendons ceux que fournit l'alcool amylique pur, sans distinction entre l'alcool iso-amylique et les isomères qui l'accompagnent.

en lui faisant inhaler les composés volatils et ingérer les autres, et il en fut de même dans beaucoup des expériences effectuées sur l'animal.

Quoique la multiplicité des constatations ainsi faites ait permis les recoupements nécessaires, et autorisé les conclusions couramment admises, on peut estimer que les résultats les plus instructifs sont ceux qui furent obtenus en ayant recours, pour tous les composés étudiés, à un même mode d'administration et en écartant d'emblée la voie digestive, qui comporte maints aléas. C'est seulement en pratiquant les injections intravasculaires ou en employant, dans le cadre des nitrites volatils, un appareil spécial, que l'on est assuré d'introduire dans le sang la totalité de la dose choisie, la substance étant mise presque aussitôt en contact avec les vaisseaux (1). Une autre méthode, évidemment moins satisfaisante quant à l'utilisation intégrale du produit, est celle des perfusions ; du moins permet-elle de faire agir directement le nitrite ou le nitrate sur la paroi vasculaire.

Ces remarques conduisent à ne retenir que certains résultats expérimentaux antérieurement publiés correspondant à des comparaisons ainsi conduites d'effets hypotenseurs et vasodilatateurs ; encore observe-t-on que les précisions numériques font souvent défaut et que l'on doit parfois rapprocher les unes des autres des constatations obtenues sur des sujets ou sur des matériels différents, alors qu'il est préférable, pour que n'interviennent pas des écarts de sensibilité individuelles, d'administrer au même sujet, ou d'ajouter au même liquide de perfusion, les substances dont on veut apprécier l'activité respective.

On peut ainsi faire porter les comparaisons, sans préjudice d'autres mises en parallèle également concevables, sur les composés suivants :

1° Un nitrite alcalin (nitrite de sodium) et un ester nitreux aliphatique (nitrite d'amyle) ;

2° Un nitrite alcalin (nitrite de sodium) et un ester nitrique de polyol (trinitrine) ;

(1) Il faut admettre, pour assimiler ainsi les inhalations aux injections, que les nitrites pénètrent immédiatement et sans perte dans la circulation pulmonaire. En fait, dans les expériences de Cash et Dunstan [26], la même dose de nitrite d'amyle a modifié plus rapidement mais moins longuement la pression en inhalation qu'en injection.

3° Des esters nitreux aliphatiques (nitrites d'amyle et d'éthyle) ;

4° Un ester nitreux aliphatique (nitrite d'amyle) et un ester nitrique de polyol (trinitrine) ;

5° Les esters nitreux et nitrique d'un même alcool aliphatique (amylique et éthylique) ;

6° Des esters nitriques aliphatiques (nitrates d'amyle, d'éthyle, etc.) ;

7° Des esters nitriques de polyols.

Afin d'éviter des redites, nous exposerons tout d'abord les constatations faites et n'envisagerons qu'ensuite les facteurs qui conditionnent l'activité des nitrites et des nitrates et qui peuvent expliquer les différences observées.

I. NITRITE DE SODIUM ET NITRITE D'AMYLE

Le rappel des quelques travaux susceptibles d'être cités, en tenant compte des remarques qui précèdent, permet de constater, dès ce premier paragraphe, la difficulté d'interprétation des données existantes. Ayant perfusé, avec du sang additionné de nitrite de potassium (0,50 gr. par litre) le train postérieur d'un chien, Kobert [98] a noté une vasodilatation d'une durée de deux minutes, l'augmentation du débit atteignant 530 p. 100. Chez un autre sujet, et avec un sang renfermant 2 g. de nitrite d'amyle par litre, le débit fut accru de 500 p. 100 et la dilatation dura 13 minutes. On trouve aussi dans le même mémoire l'indication d'un troisième sujet et d'un débit presque décuplé (pendant trois minutes) pour une concentration de 5 g. par litre. La différence d'activité entre les deux nitrites est assez peu marquée pour surprendre et l'on peut douter de la pureté de l'ester utilisé en 1886 par Kobert.

En pratiquant des perfusions, par une solution saline, de tortue décapitée, Leech [108] [109], a constaté, avec le nitrite de sodium à 1 p. 1000, une augmentation de débit de 100 à 200 p. 100. A la même concentration, le nitrite d'amyle a déterminé tantôt une constriction, tantôt une dilatation ; celle-ci fut obtenue en ramenant à 1 p. 20.000-1 p. 30.000 la teneur en nitrite d'amyle du liquide de perfusion ; le débit obtenu n'est pas indiqué, mais l'opposition entre les deux substances est ici plus accusée.

Nous avons seulement mis en évidence la faible action vasodilatatrice de l'ester nitreux par rapport au nitrite minéral. Elle est montrée par la figure 8 correspondant à l'une des expériences faites en injectant dans une saphène

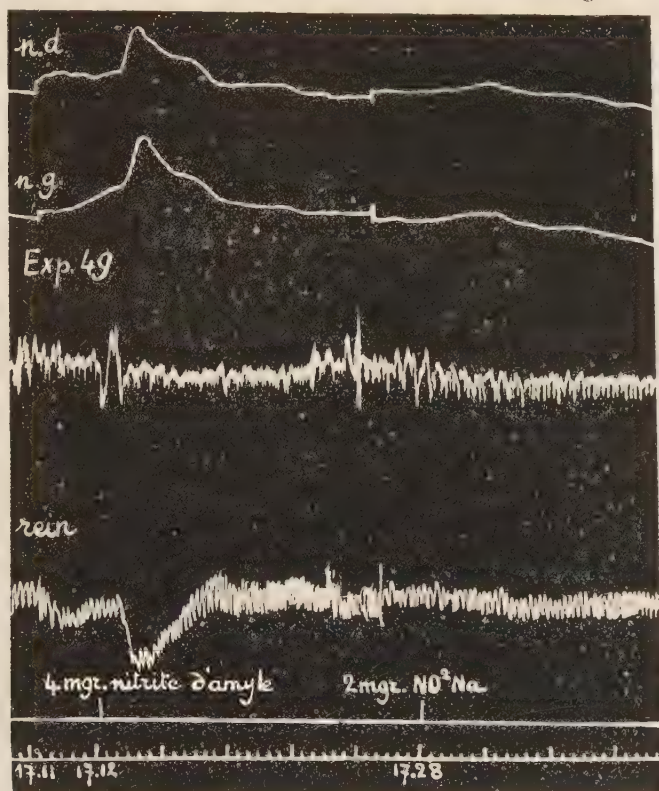


Fig. 8

Chien de 25 kg., chloralosé. De haut en bas, volumes des muqueuses nasales droite et gauche, pression fémorale, volume du rein. A 17 h. 12, injection dans la saphène de 4 mg. de nitrite d'amyle par kg. ; à 17 h. 28, injection dans la saphène de 2 mg. de nitrite de sodium par kg.

des doses de nitrite d'amyle et de nitrite de sodium calculées de telle façon que les quantités d'acide nitreux introduites sous l'une et l'autre forme soient sensiblement identiques.

On voit qu'à une dose touchant à peine la pression arté-

rielle, le nitrite de sodium ne provoque qu'une minime vasodilatation des muqueuses nasales, tandis qu'avec le nitrite d'amyle celle-ci est manifeste et accompagnée de la constriction rénale déjà signalée.

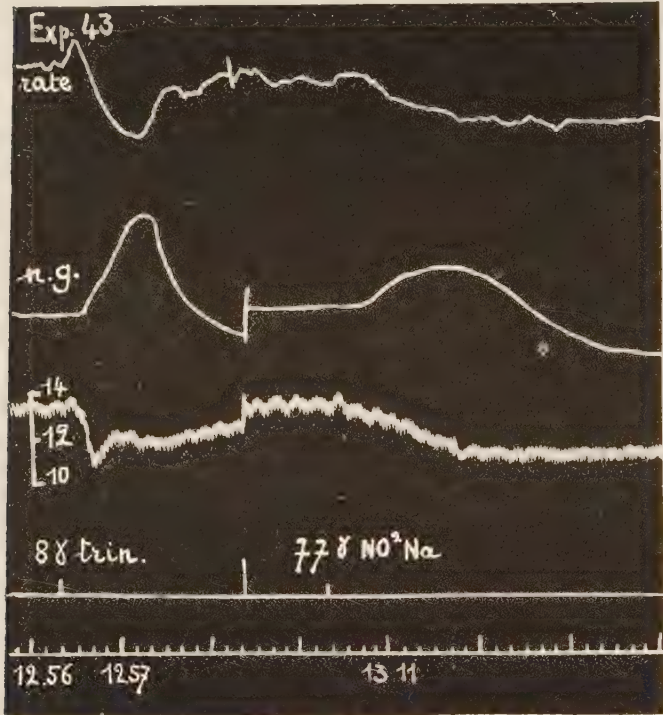


Fig. 9

Chien de 18 kg., chloralosé. De haut en bas, volumes de la rate, de la muqueuse nasale gauche, pression fémorale. A 12 h. 56, injection dans la saphène de 8 gamma de trinitrine par kg. A 13 h. 10, injection dans la saphène de 77 gamma de nitrite de sodium par kg.

Craignant de susciter une longue hypotension, nous n'avons pas dans ces essais cherché à faire croître la dose de nitrite alcalin, pour reproduire une dilatation analogue à celle que donnait l'ester amylique. C'eût été sans doute possible, d'après les expériences suivantes.

II. NITRITE DE SODIUM ET TRINITRINE

En remarquant que les expériences décrites ont porté sur des sujets différents, on notera que Dossin [37] a mis en

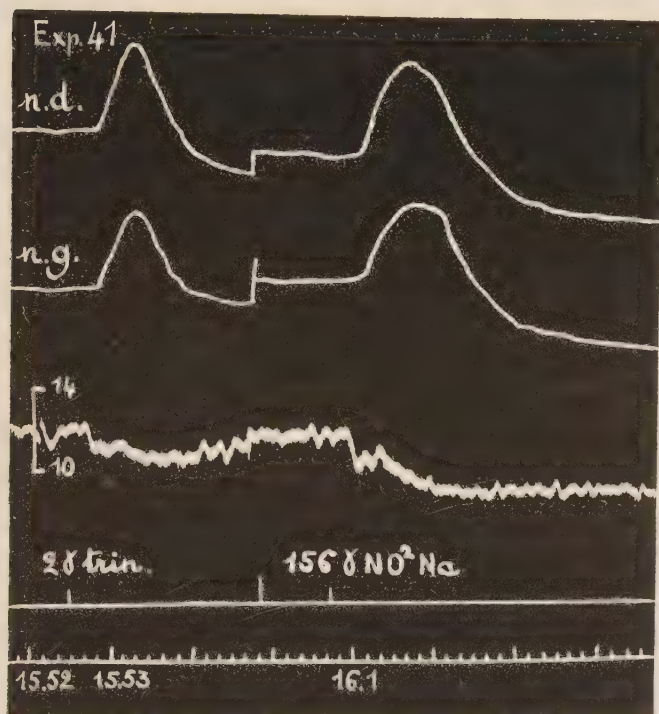


Fig. 10

Chien de 16 kg., chloralosé. De haut en bas : volumes des muqueuses nasales droite et gauche, pression fémorale. A 15 h. 52, injection dans la saphène de 2 gamma de trinitrine par kg. ; à 16 h. 1, injection dans la saphène de 156 gamma de nitrite de sodium par kg.

œuvre, pour enregistrer un effet hypotenseur bien net chez le chien par injection intraveineuse, 3 mg. de trinitrine et 3 cg. de nitrite de sodium par kilo.

Le plus souvent, nous avons obtenu des tracés du type que reproduit la figure 9, le nitrite de sodium donnant une vasodilatation nasale moins rapide et plus longue que celle qui suit l'injection de trinitrine. Abstraction faite de l'al-

lure différente des courbes, l'importance des dilatations est à peu près du même ordre dans cette expérience, avec

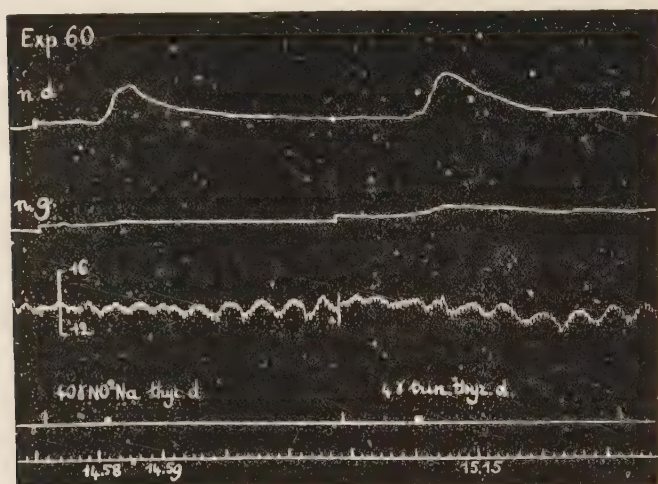


Fig. 11

Chien de 15,5 kg., chloralosé. De haut en bas : volumes des muqueuses nasales droite et gauche, pression fémorale. Injections dans la thyroïdienne droite : à 14 h. 58, de 40 gamma de nitrite de sodium par kg. ; à 15 h. 14, de 4 gamma de trinitrine par kg.

une dose d'acide nitreux correspondant à l'ester nitrique dix fois moindre que celle introduite à l'état de nitrite alcalin.

Nous nous sommes demandé ce que déterminerait le nitrite de sodium, pareillement injecté dans une saphène, lorsque le rapport des deux quantités d'acide nitreux serait grandement augmenté. Dans l'expérience ayant fourni la figure 10, il était de 78 ; on a alors avec le nitrite alcalin une dilatation nasale plus marquée, mais presque aussi brusque qu'avec la trinitrine, la pression étant abaissée davantage.

Il est curieux d'observer que le rapport des doses d'acide nitreux peut être considérablement réduit sans que l'on cesse d'enregistrer des réponses analogues avec les deux substances, lorsque les injections sont faites au voisinage de la région explorée et non plus dans la circulation générale. Le rapport n'est que de 10 en ce qui concerne la figure 11 (injection dans une carotide et pléthysmographie nasale), et

de 5 seulement pour la figure 12 (injection dans une fémorale et pléthysmographie de la patte postérieure).

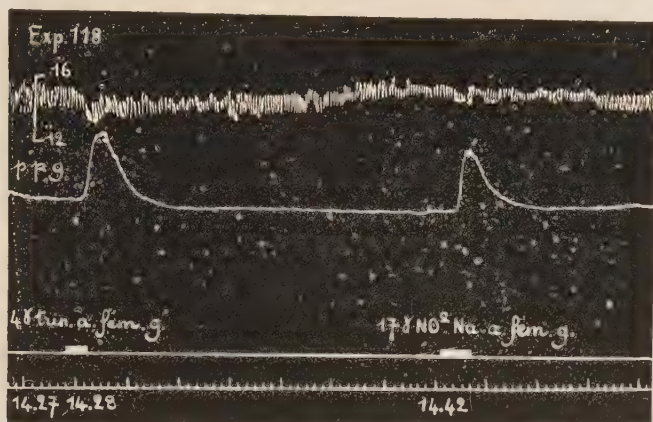


Fig. 12

Chien de 29,5 kg., chloralosé. De haut en bas : pression fémorale, volume de la patte postérieure gauche. Injections dans une branche de l'artère fémorale gauche : à 14 h. 28, de 4 gamma de trinitrine par kg.; à 14 h. 42, de 17 gamma de nitrite de sodium par kg.

III. ESTERS NITREUX ALIPHATIQUES

Après avoir évoqué la constatation par Kobert [98] d'une semblable augmentation du débit, lors de la perfusion du train postérieur du chien, par le nitrite d'amyle et le nitrite d'isopropyle à la même concentration, nous avons à citer ici l'un des principaux travaux qui aient été effectués sur les nitrites, par Cash et Dunstan [26]. Ces auteurs se sont attachés à classer les nitrites d'alcyle suivant leur pouvoir hypotenseur, la même dose de chacun d'eux étant administrée au chat par inhalation et par injection intraveineuse. Avec le premier mode, les composés étudiés se sont classés ainsi, par ordre d'activité décroissante, quant à l'importance de l'hypotension produite : nitrites de propyle secondaire, de butyle tertiaire, de butyle secondaire, d'isobutyle, d'amyle tertiaire (1), d' α -amyle, d' α et β -amyle,

(1) Il s'agit de l'«*ester de Bertoni*» [9 bis], ester nitreux de l'hydrate d'amylène, dont certains auteurs ont préconisé l'emploi, en remplacement du nitrite d'amyle. D'après Brunton et Bokenham [20 bis], la chute de pression qu'il détermine est moins rapide.

de méthyle, de butyle, d'éthyle et de propyle. Un classement tout autre fut établi en relevant la durée de l'hypotension. Le nitrite de méthyle vint en tête, suivi des nitrites d'éthyle, d'amyle tertiaire, de butyle tertiaire, de butyle secondaire, de butyle, d' α amyle, d' α et β -amyle, d'isobutyle, de propyle secondaire et de propyle normal. Des résultats non exactement superposables aux précédents, mais cependant analogues, furent notés après injection intra-veineuse, le nitrite de méthyle étant laissé de côté en raison des embolies que ce gaz paraît provoquer. En ce qui concerne la chute de pression, les nitrites d'alcools supérieurs l'ont donc emporté sur les nitrites d'alcools inférieurs et ceux des alcools secondaires et tertiaires sur ceux des alcools primaires ; ce fut l'inverse, dans l'ensemble, pour la durée de l'hypotension.

Bien plus récentes sont les recherches de Krantz, Carr et Foreman [100] [102] sur une nouvelle série de nitrites aliphatiques qu'ils étudièrent chez le chien par inhalation d'une dose identique de chaque produit. Il s'agissait du nitrite d'éthyle monobromé, de nitrites de bromo-propyle et de bromo-isopropyle, du mononitrite de pinacone, du nitrite de cyclohexyle et du nitrite de 2-éthyl-hexyle. L'introduction de brome dans la molécule a prolongé la durée de l'hypotension, mais développé des propriétés irritantes pour les muqueuses ; l'effet sur la pression est très marqué, d'après les valeurs obtenues avec le nitrite de cyclo-hexyle, qui a le défaut de provoquer de violents maux de tête, et pour le nitrite de 2-éthyl-hexyle qui retint l'attention de ces auteurs ; l'hypotension, aussi forte qu'avec les nitrites d'amyle et l'éthyle, a une durée six fois plus longue ; et l'on étudia aussi l'action de ce nitrite octylique par mesure chez le chien du débit coronaire in situ, par perfusion de segments coronaires isolés du bœuf et par perfusion du cœur isolé de lapin [101].

Ces mêmes auteurs ont considéré aussi [102] divers nitrites à poids moléculaire plus élevé (jusqu'à C 18 pour l'ester d'octa-décyle normal), et noté l'absence d'action hypotensive (par inhalation) à partir du terme en C 11.

Ne disposant pas de telles séries d'homologues, nous n'avons pu procéder, à l'aide de méthodes toutes différentes, à la comparaison des effets vasodilatateurs. Il convenait du moins de chercher à élucider le point suivant. D'après les tableaux de Cash et Dunstan, le nitrite d'amyle abaisse la pression plus nettement, mais moins longuement que ne le

fait le nitrite d'éthyle ; par contre, Krantz et ses collaborateurs, qui prenaient ces deux nitrites comme éléments de comparaison pour apprécier l'activité de leurs nouveaux dérivés, leur ont trouvé un pouvoir hypotenseur sensiblement identique, la durée de l'effet étant la même. Nous avons donc pratiqué des injections intracarotidiennes de nitrite d'amyle et de nitrite d'éthyle et enregistré les modi-

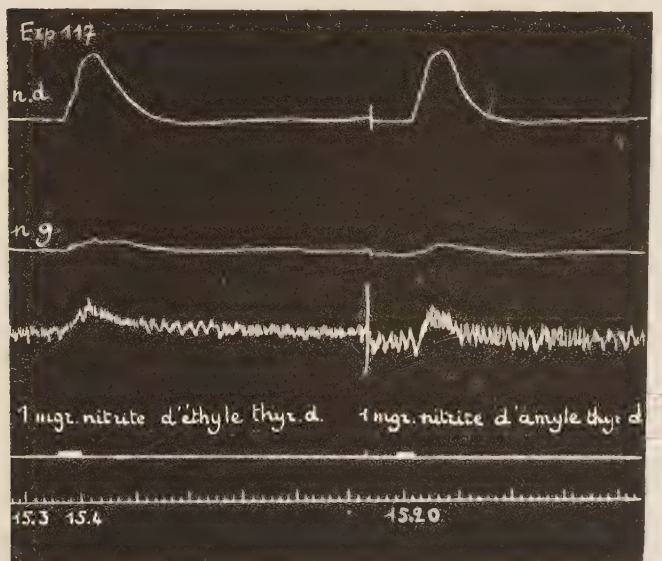


Fig. 13

Chien de 25 kg., chloralosé. De haut en bas : volumes des muqueuses nasales droite et gauche, pression fémorale. Injections dans la thyroïdienne droite : à 15 h. 3, de 1 mg. de nitrite d'éthyle par kg. ; à 15 h. 20, de 1 mg. de nitrite d'amyle par kg.

fications de volume de la muqueuse nasale. Comme le fait voir, entre autres, le graphique de la figure 13, les deux nitrites, à la même dose, déterminent une vasodilatation analogue. L'excitation chimique du sinus droit (Chapitre VII) est montrée dans cette expérience par la brève hypertension produite dans les deux cas, et qui n'explique pas, par entraînement, la montée du tracé nasal, car celui de la muqueuse gauche eût été simultanément modifié.

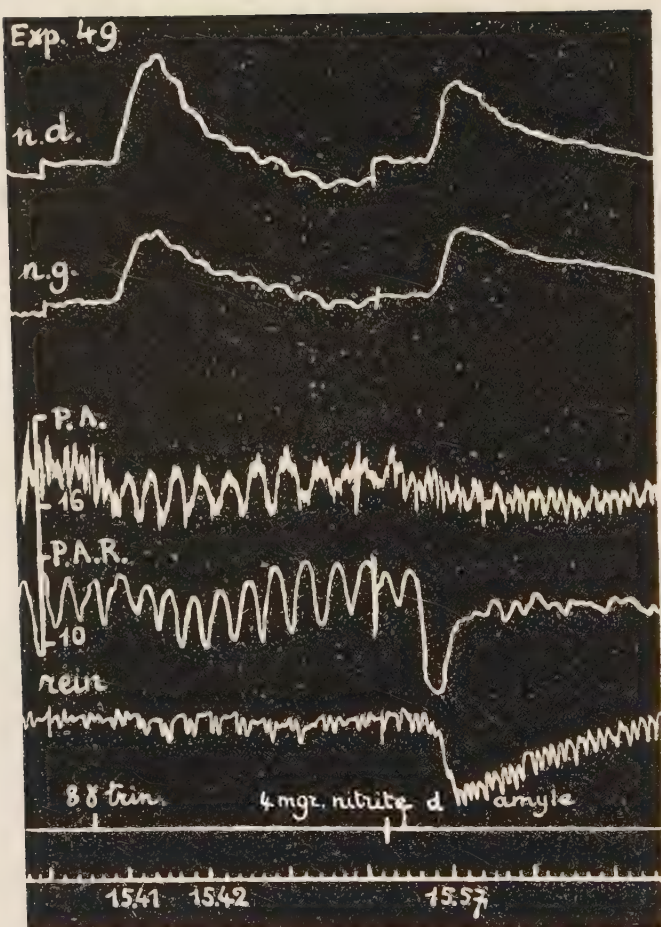


Fig. 14

Chien de 25 kg., chloralosé. De haut en bas : volumes des muqueuses nasales droite et gauche, pression fémorale, pression artérielle récurrente de la fémorale, volume du rein. A 15 h. 41, injection dans la saphène de 8 gamma de trinitrine par kg. ; à 15 h. 56, injection dans la saphène de 4 mg. de nitrite d'amyle par kg.

IV. NITRITE D'AMYLE ET TRINITRINE

Les deux composés étant injectés dans une saphène, on a constaté, à maintes reprises et sur divers sujets, qu'une vasodilatation nasale assez semblable était obtenue avec 8 gamma de trinitrine et avec 4 mg. de nitrite d'amyle par kilo. Le graphique 14, pris comme exemple, correspond à une telle expérience ; il montre en outre que le nitrite d'amyle a suscité, avec une constriction rénale, une dilatation rapidement corrigée des vaisseaux de la patte postérieure, que traduisent les modifications de la pression récurrente.

V. NITRITE ET NITRATE D'AMYLE NITRITE ET NITRATE D'ETHYLE

Il faut distinguer ici trois catégories d'expériences, selon le mode d'injection.

1° Après injection de doses identiques dans une carotide, le nitrite détermine une vasodilatation nasale importante, alors que le nitrate est presque sans action. La figure 16 le montre pour les esters amyliques et la figure 15 pour les esters éthyliques.

2° Après injection dans une artère fémorale, une différence d'activité beaucoup moins accusée entre les deux séries d'esters se manifeste (fig. 17 et 18) à l'examen du pléthysmogramme de la patte.

3° Après injection dans une saphène, la même opposition qu'en premier lieu se retrouve en ce qui concerne les esters éthyliques (fig. 19), mais non pour les esters amyliques (fig. 20), qui modifient pareillement le volume des muqueuses nasales, de même que la pression (1).

(1) Quelques expériences ont été également faites, consistant à apprécier les modifications du débit veineux de la glande sous-maxillaire in situ sous l'influence de ces esters nitreux et nitriques. En tirant parti des indications données par Tournade, Malméjac et Jourdan [181], on faisait en sorte que le sang artériel, additionné de la substance étudiée par injection dans le bout central d'une artère thyroïdienne, parvienne à la glande par la branche de l'artère maxillaire externe qui lui est affectée ; d'autre part, on recueillait le sang afférent dans la jugulaire externe après ligature des autres affluents. Suivant le dispositif de Gayet et Guillaumie [63], ce sang déplaçait une solution saline, qui actionnait un compte-gouttes électrique en relation avec un signal de Desprez.

Avec des doses totales de 2 mg. de substance, les augmentations de débit ont été de 100 à 200 0/0 pour les nitrites d'amyle et d'éthyle, et de 50 à 60 0/0 pour les nitrates correspondants.

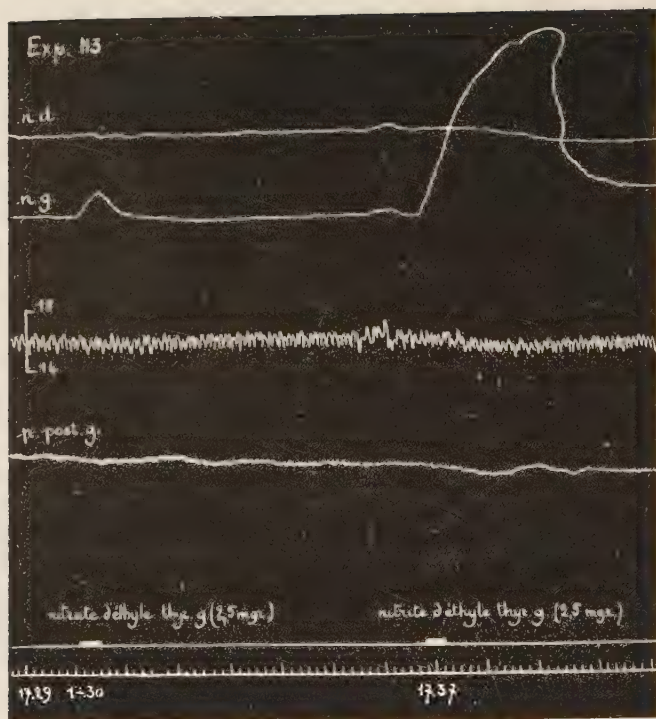


Fig. 15

Chien de 22 kg., chloralosé. De haut en bas : volumes des muqueuses nasales droite et gauche, pression fémorale, volume de la patte postérieure gauche. Injections dans la thyroïdienne gauche : à 17 h. 30, de 2,5 mg. par kg. de nitrate d'éthyle ; à 17 h. 37, de 2,5 mg. de nitrite d'éthyle.

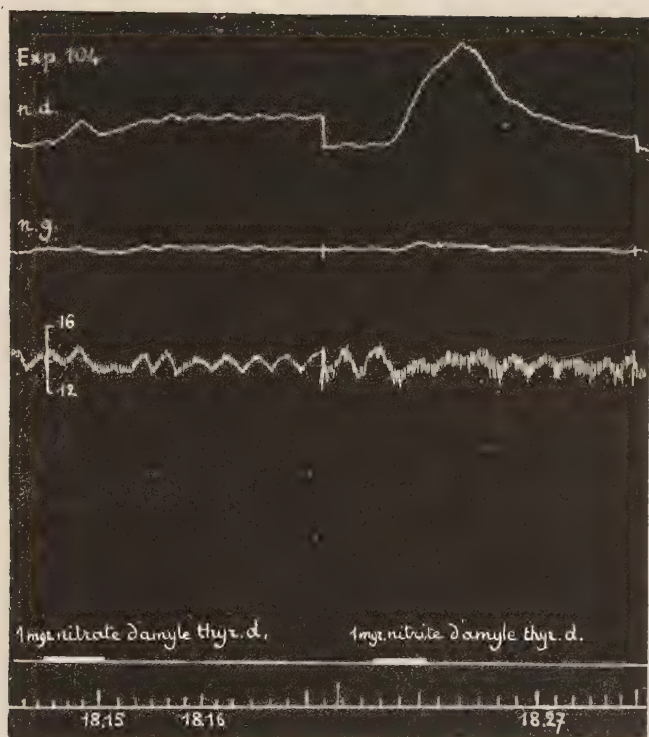


Fig. 16

Chien de 20 kg., chloralosé. De haut en bas : volumes des muqueuses nasales droite et gauche, pression fémorale. Injections dans la thyroïdienne droite : à 18 h. 14, de 1 mg. de nitrate d'amyle par kg. ; à 18 h. 26, de 1 mg. de nitrite d'amyle par kg.

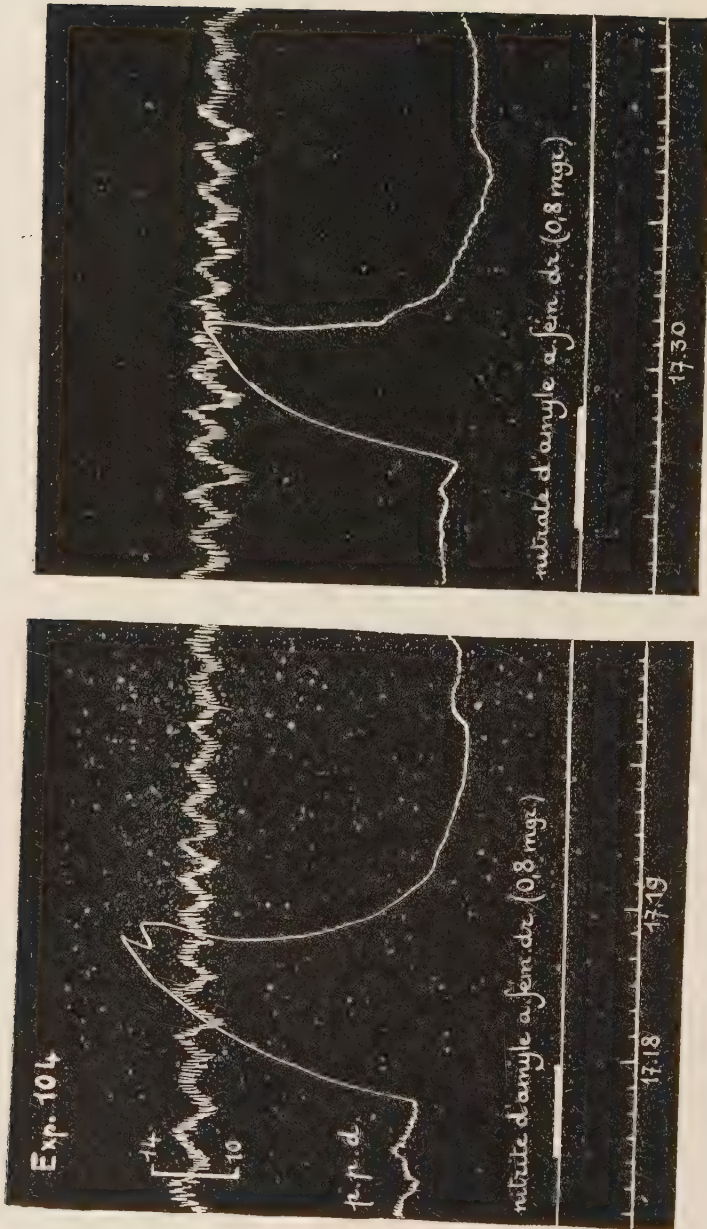


Fig. 17

Chien de 20 kg., chloralosé. De haut en bas : pression fémorale, volume de la patte postérieure droite. Injections dans une branche de l'artère fémorale droite : à 17 h. 17, de 0,8 mg. de nitrite d'amyle par kg. ; à 17 h. 29, de 0,8 mg. de nitrate d'amyle par kg.

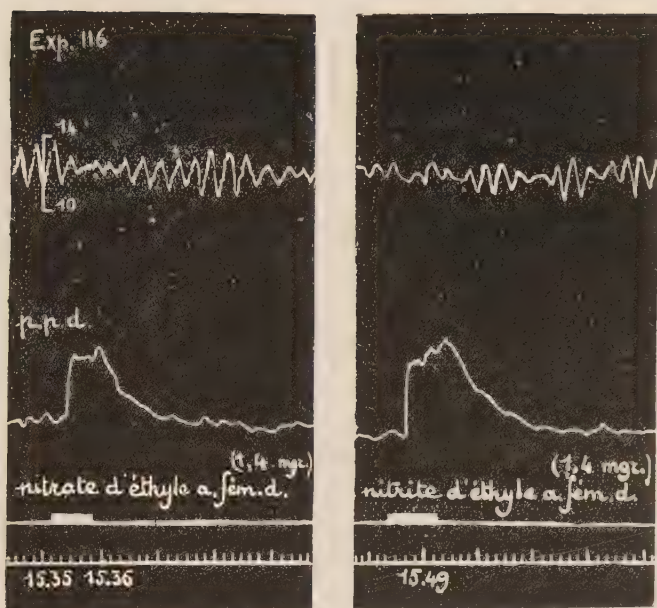


Fig. 18

Chien de 17,5 kg., chloralosé. De haut en bas : pression fémorale, volume de la patte postérieure droite. Injections dans une branche de l'artère fémorale droite : à 15 h. 35, de 1,4 mg. de nitrate d'éthyle par kg. ; à 15 h. 48, de 1,4 mg. de nitrite d'éthyle par kg.

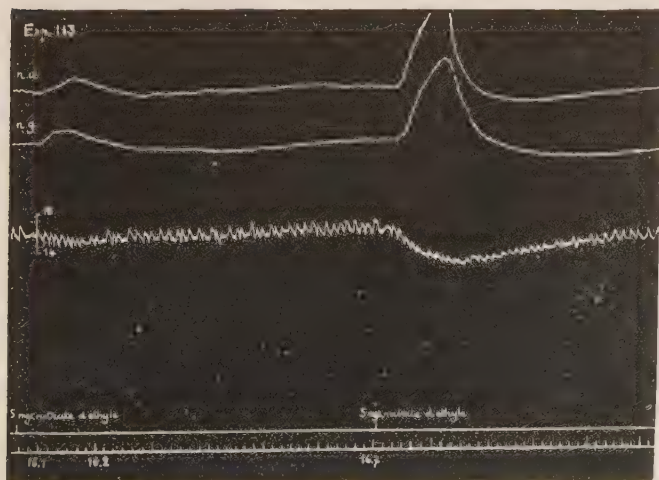


Fig. 19

Chien de 22 kg., chloralosé. De haut en bas : volumes des muqueuses nasales droite et gauche, pression fémorale. A 16 h., injection dans la saphène de 5 mg. de nitrite d'amyle par kg. à 16 h. 7, injection dans la saphène de 5 mg. de nitrite d'éthyle par kg.

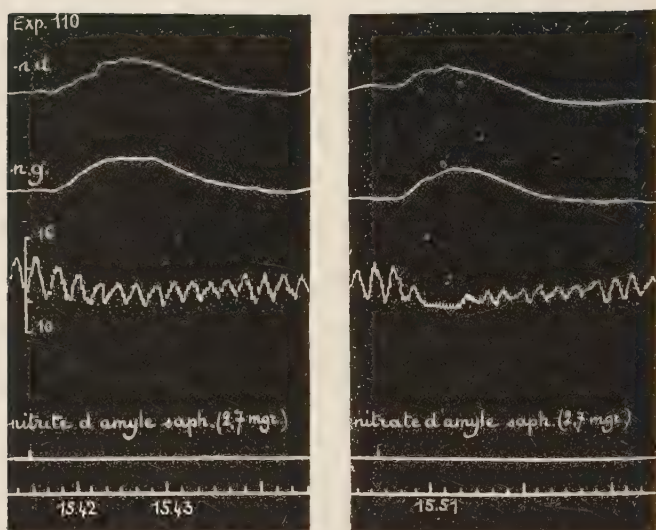


Fig. 20

Chien de 14,5 kg., chloralosé. De haut en bas : volumes des muqueuses nasales droite et gauche, pression fémorale. A 15 h. 41, injection dans la saphène de 2,7 mg. de nitrite d'amyle par kg. ; à 15 h. 50, injection dans la saphène de 2,7 mg. de nitrate d'amyle par kg.

VI. ESTERS NITRIQUES ALIPHATIQUES

Ils ont été étudiés surtout par Leech [108] [109] qui apprécia leur pouvoir vasodilatateur en perfusant la tortue décapitée et nota ses résultats de façon peu précise en mentionnant qu'à une concentration de 1 p. 1000 le nitrate d'éthyle augmente le débit de 50 p. 100, qu'à 1 p. 5000 le nitrate de propyle cause une très forte dilatation, qu'avec le nitrate d'isobutyle à 1 p. 1000 les vaisseaux se constricèrent, mais qu'ils se dilatèrent nettement lorsque la dilution fut amenée à 1 p. 5000 et 1 p. 10.000. Le nitrate d'isoamyle, également constricteur à 1 p. 1000, n'eut pas d'action à 1 p. 10.000 et détermina une dilatation à 1 p. 30.000. Plus l'on s'élève dans la série des alcools, plus le nitrate dilate les vaisseaux perfusés, et le même ordre fut reconnu en considérant la paralysie par ces esters du muscle squelettique *in vitro*. Le nitrate de méthyle ne fut pas essayé par Leech, mais Bradbury [18] le trouva beaucoup moins actif que les nitrates de polyols dans les expériences citées plus loin.

N'ayant pas effectué chez le même animal, et avec les mêmes dispositifs d'inscription, des injections de nitrates d'éthyle et d'amyle, nous ne pouvons faire de comparaison valable entre les effets de ces deux esters. Il semble toutefois, d'après l'examen d'un ensemble de tracés, que le premier soit moins actif que le second, ce qui est d'accord avec les indications de Leech.

VII. ESTERS NITRIQUES DE POLYOLS

Bradbury [18] s'est attaché à confronter, en perfusant d'ordinaire le rein de brebis, plusieurs composés de ce groupe, le taux dans le sang étant de 1 p. 10.000. Les chiffres qu'il reproduit ne font pas apparaître de différences marquées entre le dinitrate de glycol, la trinitrine, le tétranitrate d'érythrol, le pentanitrate d'arabinol, l'hexanitrate de mannitol, le tétranitrate de d. glucose. Il signale seulement que des résultats analogues furent obtenus avec les nitrates de lévulose, saccharose, cellulose et amidon. Per os, chez le lapin, l'abaissement de la pression sanguine fut moindre mais plus soutenu, avec les esters d'érythrol et de mannitol qu'avec ceux de glycol et de glycérol, ainsi que l'escomptait Bradbury, qui se préoccupait de corriger chez l'homme, de façon moins passagère qu'avec les nitrites employés jusqu'alors, une hypertension pathologique.

D'après Marshall [127], le tétranitrate d'érythrol est plus actif que l'hexanitrate de mannitol. Le pentanitrate de ce dernier polyol fut étudié par Marshall et Wigner [128] qui le trouvèrent chez le lapin moins puissant en injection intraveineuse que l'ester d'érythrol, mais d'action un peu plus longue ; il est moins actif que la trinitrine, elle-même comparable au tétranitrate d'érythrol.

Ce fut seulement en 1939 que des recherches portèrent sur d'autres substances analogues, et que Krantz et ses collaborateurs [103] considérèrent les dinitrates d'isomannide, d'isosorbide, d'érythrane et d'érythritane ainsi que les tétranitrates d'érythrol, de styracitol, de polygalitol, de mannitane et de sorbitane, produits peu actifs en injection intraveineuse et dont le premier (dinitrate d'isomannide) retint particulièrement l'attention en raison de son effet prolongé. Il fit l'objet d'une étude spéciale [104] comportant des enregistrements de pression chez le chien, des perfusions d'artères coronaires isolées de taureau, de cœur de lapin et de chien in situ.

Nous n'avons pas, pour notre part, fait porter d'essais jusqu'ici sur de tels esters de polyols ou sur leurs anhydrides.

★★

Les constatations relevées dans la littérature et celles que nous avons nous-même notées sont-elles explicables par les facteurs qui conditionnent l'activité des esters nitreux et nitriques ? La réponse n'est pas aisée, car ces facteurs sont très imparfaitement connus.

Quoique nous n'eussions étudié, précisément en raison des aléas de la voie gastrique, que l'effet vasodilatateur des substances de ce groupe introduites d'emblée dans le sang, il y a lieu d'envisager brièvement leur sort possible, lorsqu'elles sont administrées per os, ce qui est d'ailleurs le cas en thérapeutique, sauf pour le nitrite d'amyle. Cette question est manifestement complexe et l'on manque de données sur la résorption de ces substances, leur comportement vis-à-vis des sécrétions digestives acides et alcalines, des ferments et des bactéries intestinales, et aussi sur la résorption des autres produits auxquels elles peuvent donner naissance. Dans l'estomac, une fraction tout au moins de l'acide constitutif des nitrites minéraux est certainement libérée et il est probable que les nitrites acycliques sont eux-mêmes décomposés partiellement, tandis que les nitrates résistent davantage à l'hydrolyse ; l'effet rapide et puissant de la trinitrine, en particulier, est habituellement rapporté depuis Hay [72] à une absorption presque immédiate de la molécule intacte, ayant échappé à l'action de l'acide chlorhydrique. Les indications expérimentales désirables font défaut en ce qui concerne l'hydrolyse des esters nitreux et nitriques dans l'intestin et la production de nitrites aux dépens de ces derniers par la flore microbienne qu'ils rencontrent (1). Ce qui paraît cependant acquis, c'est le rôle de la solubilité dans l'eau des nitrates organiques, et qui, selon les auteurs précédemment cités, explique pour une grande part leur action plus ou moins rapide. Il a là bien des points à éclaircir, mais en ne tablant pas, comme d'ordinaire, sur les seules modifications de la pression, du pouls,

(1) Sur ces réductions biologiques des nitrates, et spécialement celle du nitrate de bismuth, parfois toxique par formation de nitrites, voir Forst [49].

etc..., puisque d'autres éléments, à considérer maintenant, interviennent une fois franchie la barrière digestive.

Les composés qui nous occupent se trouvant dans le sang du sujet, qu'ils aient été absorbés sans altération, inhalés ou injectés, on peut se demander en premier lieu si leur activité est en rapport avec une **altération des pigments sanguins**. Il est bien connu depuis l'observation princeps de Gamgee [59] sur le nitrite d'amyle, que les nitrites, in vitro et in vivo, font virer au brun la coloration du sang, principalement par production de méthémoglobine, et le rappel des travaux, assez nombreux, qui ont été publiés sur ce sujet sortirait du cadre de notre exposé. Si cette méthémoglobinisation, qui entraîne une asphyxie tissulaire, est assurément responsable de certains effets toxiques des nitrites, on ne saurait la mettre en cause quant à leur pouvoir vasodilatateur, et nous n'avons rencontré que dans le mémoire assez ancien de Kobert [98] une assimilation des nitrites d'amyle et d'isopropyle à diverses autres substances méthémoglobinisantes. On sait qu'aux doses usuelles, nettement hypotensives, les nitrites et nitrates ne font pas apparaître dans le sang de méthémoglobine en quantité décelable, que l'injection de ce pigment lui-même est sans effet, et que des agents avérés de méthémoglobinisation (chlorates, ferricyanures, etc...), ne sont pas pour autant doués de propriétés vasodilatatrices.

Il est au contraire permis d'estimer que, la production de méthémoglobine, étant liée à une oxydation des nitrites, doit réduire leur activité.

C'est une notion positive qui se dégage des recherches de Cash et Dunstan [26] sur les nitrites aliphatiques. Si les esters d'alcools supérieurs abaissent plus rapidement mais moins longuement la pression artérielle que ne le font ceux des homologues inférieurs, cela tiendrait à une moins grande **stabilité** des premiers. Il paraît s'agir en l'occurrence d'une vitesse différente de saponification, avec libération d'acide nitreux, car ces auteurs ajoutent que les acides et les alcalis hydrolysent plus facilement les nitrites des alcools supérieurs que ceux des alcools à faible poids moléculaire, et les esters des alcools secondaires et tertiaires plus vite que ceux des alcools primaires. La **volatilité** des produits pourrait être en cause, les nitrites à point d'ébullition peu élevé ayant ainsi un effet particulièrement accé-

léré et fugace, mais Cash et Dunstan font observer que les points d'ébullition les plus bas appartiennent aux homologues inférieurs. Krantz, Carr et Foreman [101] estiment cependant que l'action du nitrite octylique, plus soutenue que celle du nitrite d'amylo, doit être attribuée à sa tension de vapeur près de vingt fois moindre, alors que la vitesse d'hydrolyse de ces deux esters d'alcools primaires, est analogue.

Cette notion fut corroborée par l'étude [102] de nitrites d'alcools à haut poids moléculaire, dont le pouvoir hypotenseur, lorsqu'ils sont inhalés, varie en fonction directe de la tension de vapeur. Du fait d'une tension supérieure à celle de leurs isomères à chaîne droite, les composés possédant une chaîne latérale sont ainsi plus actifs.

La solubilité relative dans les lipides et dans l'eau semble conditionner, pour une part importante, l'action des nitrites et des nitrates. Elle devrait être prise en considération pour tous les composés du groupe, après l'avoir été, par Krantz et ses collaborateurs, pour ceux qu'ils étudiaient, en recherchant les coefficients de partage. Selon ces auteurs, on peut expliquer ainsi que, quittant le sang, le nitrite octylique se fixe plus rapidement que le nitrite d'amylo sur les lipides de l'organisme et que soit ainsi retardée son oxydation ; c'est apparemment pour cette raison que les mêmes auteurs ont trouvé moins d'ions nitreux et d'ions nitriques dans le sang, et aussi de méthémoglobine, lors de l'hypotension la plus marquée par le nitrite octylique qu'après administration de nitrite d'amylo, davantage soluble dans l'eau.

Doit-on, en outre, admettre une **transformation des esters nitriques en nitrites**, qui exerceraient l'action vasodilatatrice ? C'est là une donnée classique datant des premières recherches concernant la trinitrine, et selon laquelle celle-ci devrait son activité aux produits de sa décomposition. Hay [72] précisa cette notion en constatant que la trinitrine donnait naissance, dans le sang, à des nitrites, déterminait ainsi une méthémoglobinisation, et que son hydrolyse alcaline in vitro fournissait une quantité de nitrite alcalin correspondant aux deux tiers des groupements nitriques. Des observations analogues furent faites par Atkinson [4] qui caractérisa le nitrite dans les liquides de perfusion de grenouille par la trinitrine et conclut, d'une action sur les

muscles lisses semblable à celle du nitrite de sodium, à la nécessité de son hydrolyse préalable. De même, et quoique les nitrates aliphatiques se décomposent difficilement *in vitro* et fournissent peu de méthémoglobine, Leech [108] [109] admit leur hydrolyse plus aisée dans l'organisme, expliquant leur effet vasodilatateur. Bien plus récemment Hermann, Leake, Loewenhardt et Muhlberger [74] évaluèrent la vitesse d'hydrolyse alcaline du nitrate de méthyle, du dinitrate d'éthylène-glycol, de la trinitrine et de l'hexanitrate de mannitol et la trouvèrent proportionnelle au pouvoir hypotenseur de ces esters. Les expériences de Crandall [30] ont montré qu'une fraction de la trinitrine ajoutée au liquide de Locke pour les perfusions de rein (chien) était transformée en nitrite, dosable dans le perfusat avec un déficit tenant probablement à une libération d'azote gazeux au contact de groupements aminés. Ces constatations plaident en faveur d'une hydrolyse préalable de la trinitrine, sans interdire de penser que celle-ci exerce auparavant une certaine action propre, ce dont on ne peut juger. L'agent de sa décomposition, pour laquelle l'alcalinité du sang et des tissus est insuffisante, demeure inconnu ; la trinitrine a résisté à une estérase tissulaire et à une lipase pancréatique très active et la nécessité paraît démontrée de l'intervention de cellules vivantes, les hématies dans les essais effectués *in vitro*. Ceux-ci ont fait voir que la destruction de la trinitrine était réduite dans le sang des animaux auxquels on avait conféré une tolérance parfois croisée en leur administrant ce nitrate, ou du nitrite d'amyle ou du nitrate de glycol, et la moindre sensibilité de ces sujets à la trinitrine peut tenir pour une part à une vitesse réduite de la transformation de l'ester nitrique en nitrite minéral.

S'il est assuré que les nitrates subissent une telle réduction, l'hypothèse d'une action directe de la molécule intacte ne doit cependant pas être rejetée. Que ces composés pénètrent dans les cellules avant tout clivage, au même titre qu'un constituant quelconque du sang, cela n'est pas douteux et on en trouverait la preuve, s'il en était besoin, dans la production par la trinitrine de crises convulsives, chez la grenouille surtout (alors que les nitrites n'ont pas cet effet), et la production fréquente de maux de tête chez l'homme ; les nitrates aliphatiques déterminent aussi plus facilement ces derniers que les nitrites correspondants. Comme une dose minime de trinitrine, ne pou-

vant fournir en s'hydrolysant qu'une dose minime de nitrite, suffit pour déterminer l'effet hypotenseur qui requiert une dose beaucoup plus élevée de nitrite de sodium par exemple, il faut admettre, sous réserve d'une pénétration également facile dans la cellule, ou bien que la molécule globale de trinitrine agit par elle-même sur les fibres musculaires ou sur certains éléments nerveux, ou bien qu'elle subit un mode spécial de décomposition fournissant des ions nitreux sous une forme particulièrement active. Cette supposition est évidemment toute gratuite (1) et son seul intérêt est de concilier la grande activité de la trinitrine avec la doctrine d'une transformation préalable en nitrite. L'hydrolyse devrait être pour ainsi dire instantanée, ce qui n'est d'ailleurs pas impossible, afin que s'explique l'effet immédiat de la trinitrine, en injection intraveineuse. Le problème est en tout cas plus complexe que l'indique l'équation calquée sur celle de l'hydrolyse *in vitro* et si l'on doit considérer quelque chose d'autre que l'ion nitrite, comme disent Oltman et Crandall [143] pour expliquer la plus grande toxicité chez la grenouille de la trinitrine que du nitrite de sodium, il en est sans doute de même en ce qui concerne la vasodilatation produite.

A l'appui de la doctrine, que nous retenons pour notre part, d'une action propre des esters nitriques, viennent plaider les résultats de Krantz et de ses collaborateurs. Après avoir estimé [104] que la dinitrate d'isomannide, qui résistait à l'hydrolyse alcaline dans les conditions réalisées pour les autres nitrates étudiés, exerçait une action hypotensive directe, ils ont étendu plus récemment [104 bis] cette notion à la trinitrine, au tétranitrate d'érythrol et à l'hexanitrate de mannitol, au terme d'expériences comportant l'injection intraveineuse de ces esters chez le chien, soit sans traitement préalable, soit après hydrolyse sodique.

Depuis que Cash et Dunstan [26] ont fait observer qu'il y aurait lieu d'étudier l'interférence possible, avec l'effet de l'ion nitreux, des propriétés afférentes à la copule organique, ce point ne paraît pas avoir été considéré. En

(1) Le même caractère s'y attachant, les conceptions anciennes de Binz [15] et de Loew [113] n'appellent pas de commentaires. Selon le premier, le nitrite de sodium devrait son action toxique à une décomposition de l'acide nitreux et à la production d'un oxygène « actif » ; pour Loew, cet acide agirait en libérant à l'état gazeux l'azote des groupements aminés.

relatant ses expériences de perfusions par des nitrites minéraux, Leech [108] [109] a signalé une vasodilatation surajoutée par le potassium et un phénomène inverse pour le calcium et le baryum.

De nombreux points devraient donc être élucidés pour que s'expliquent, dans une mesure plus satisfaisante, les différences d'activité des nitrites et des composés voisins. Il conviendrait de préciser davantage les propriétés physiques de ces substances, en dehors de leurs constantes principales, qui ne suffisent pas en l'espèce. L'hydrolyse in vitro n'est elle-même certainement pas aussi simple que l'indiquent les formules admises, et serait utilement étudiée de façon plus approfondie et plus systématique que jusqu'ici, pour les divers représentants du groupe, les résultats obtenus d'une manière aussi artificielle ne pouvant toutefois être transposés qu'avec circonspection. Les rares travaux récents que nous avons évoqués à propos de la solubilité dans les lipides et du sort de la trinitrine dans le sang suggèrent des investigations moins limitées, sans préjudice de celles que l'on pourrait y adjoindre en tirant parti des techniques modernes et des données maintenant acquises sur la perméabilité cellulaire et sur les processus d'oxydation et de réduction biologiques.

Dans l'état présent de la question, nous ne pouvons tabler, pour interpréter les résultats décrits au début de ce chapitre, que sur les éléments qui viennent d'être rappelés.

A des doses apportant la même quantité virtuelle d'ions nitreux, nous avons vu tout d'abord à notre tour le nitrite d'amyle témoigner d'une activité très supérieure à celle du nitrite alcalin. Il peut s'agir, dès cette première mise en parallèle, d'une oxydation plus marquée de celui-ci dans le sang (la méthémoglobine n'a pas été recherchée), ou de sa pénétration moins rapide dans les cellules, ou d'un comportement différent de la molécule au contact des éléments musculaires ou nerveux, ce qui correspond au stade le plus mystérieux de l'action des nitrites.

Les mêmes remarques s'appliquent à l'observation faite ensuite d'un effet brusque et fugace de la trinitrine sur les vaisseaux des muqueuses nasales, alors qu'à dose bien plus élevée, le nitrite de sodium provoque une dilatation lente, plus longue, accompagnée d'une hypotension plus persistante. Pour que les tracés pléthysmographiques aient une allure analogue, on a dû soit majorer considérablement la dose de nitrite alcalin injectée dans la circulation générale, soit éviter sa dilution dans la masse sanguine en l'injectant au voisinage immédiat de la région explorée (narines ou patte postérieure) ; la pénétration du nitrite se trouve peut-être mieux assurée lorsqu'il en est mis davantage en contact rapide avec la paroi vasculaire.

La différence d'activité relevée entre la trinitrine et le nitrite d'amyle, tous deux composés organiques qu'il est licite, jusqu'à plus ample informé, de rapprocher quant à leur pénétration et à leur fixation dans les constituants cellulaires, tend à faire attribuer à la molécule de trinitrine une action directe.

En injections intracarotidiennes, les nitrites d'éthyle et d'amyle ont manifesté un même pouvoir dilatateur des vaisseaux des muqueuses nasales. Ce résultat, qui n'était pas escompté, serait sans doute expliqué par les recherches ci-dessus.

Les expériences suivantes, portant sur le nitrate et le nitrite d'un même alcool aliphatique, tendent à corroborer la conception d'une réduction préalable, tout au moins pour les nitrates de cette série, puisque dans l'ensemble le nitrite a suscité une dilatation plus accusée. La différence entre les deux esters, frappante après injection intracarotidienne et pléthysmographie des muqueuses nasales, est beaucoup moins marquée lorsque l'injection est pratiquée dans une artère fémorale pour l'inscription du volume de la patte, comme si l'étendue du territoire en cause dans ce dernier cas permettait cette réduction qui fait défaut dans le premier. Les tracés obtenus en effectuant les injections dans la saphène, loin de la région étudiée, montrent une action identique du nitrate et du nitrite d'amyle, alors que l'opposition persiste dans ces conditions entre les esters éthyliques ; il y aura donc lieu d'étudier le comportement de ces deux nitrates dans le sang.

CHAPITRE V

INFLUENCE DE L'ACIDOSE ET DE L'ALCALOSE SUR L'ACTION VASODILATRICE DE LA TRINITRINE

Que des modifications de la réaction ionique du milieu intérieur influent sur les effets de certaines substances, cela se dégage déjà d'expériences assez nombreuses, effectuées en particulier par M. Tiffeneau et ses élèves. Il n'y a pas lieu d'évoquer ici ces travaux (1) qui ont porté sur des substances de nature chimique très variée, et douées de propriétés physiologiques elles-mêmes fort diverses. Le cas de l'adrénaline (et de quelques composés voisins), a été envisagé par plusieurs auteurs, et spécialement par M. Tiffeneau, J. Lévy et D. Broun [176], qui ont recherché l'influence du pH et de la réserve alcaline sur la vasoconstriction et sur l'hypertension qu'elle détermine, et aussi sur son effet inhibiteur au niveau de l'intestin (2). A l'instigation de M. Tiffeneau, qui émettait l'hypothèse d'une modification, lors de telles expériences, des processus réducteurs transformant les groupes nitrés en nitrites, nous nous sommes demandé si des constatations analogues se laissaient recueillir concernant la trinitrine, qui exerce une action vasculaire inverse de celle de l'adrénaline et affecte par conséquent en sens contraire la pression sanguine.

(1) J. Régnier en a donné une vue d'ensemble dans son ouvrage sur la perméabilité cellulaire [152].

(2) Cet effet fut étudié à nouveau par M. Tiffeneau et D. Broun [177], ainsi que l'action de l'adrénaline sur l'utérus [178].

Il était logique, quant au mode opératoire suivi, de calquer ces expériences, dans une certaine mesure, sur celles de M. Tiffeneau, J. Lévy et D. Broun, en substituant la trinitrine à l'adrénaline, et nous avons ainsi pratiqué tout d'abord des perfusions du train antérieur et du train postérieur du cobaye (1), puis la trinitrine fut injectée dans la circulation générale du chien, les réactions vasomotrices de la muqueuse nasale étant enregistrées en même temps que les variations de la pression artérielle. Ce fut enfin à une troisième méthode, que l'on peut appeler d' « acidose ou alcalose locales » que nous eûmes recours, pour obtenir d'autres données sur le point qui nous occupait.

I. PERFUSION DU COBAYE

La technique mise en œuvre fut celle qu'a décrite J. Lévy [110] pour le cobaye et qui dérive de celle de Heymans et Regniers [75] [153] pour le lapin. Il importe de rappeler en premier lieu que, d'après divers expérimentateurs, dont les résultats ont été confirmés par M. Tiffeneau et ses élèves, les solutions alcalines provoquent, après une courte phase de dilatation, de la vasoconstriction, tandis que les solutions acides sont vasodilatatrices. Il importe également d'avoir à l'esprit les constatations faites pour l'adrénaline, dont l'action vasoconstrictrice est diminuée lorsque s'élève la teneur du liquide de perfusion en ions H, tandis que l'augmentation en ions OH l'accentue.

Si nous soulignons ces dernières données, c'est que nous n'avons pu constater par de telles perfusions une nette action vasodilatatrice qu'à la condition d'ajouter au liquide de Ringer un peu d'adrénaline (1 : 2.000.000), afin de conférer aux vaisseaux perfusés un tonus artificiel. En introduisant de la trinitrine dans le liquide de Ringer neutre non adrénaliné, on ne suscite que des accroissements peu marqués et irréguliers du débit veineux, les vaisseaux du cobaye présentant une dilatation passive, parfois presque maxima. Il en fut de même dans des perfusions conduites en modifiant l'oxygénation et la pression du liquide de Ringer et en surveillant de près la température. La présence nécessaire d'adrénaline dans le liquide de perfusion ne pouvait évidemment que rendre très malaisée l'interprétation des résultats

(1) Nous n'avons pas perfusé, comme ces auteurs, le train postérieur de la grenouille.

et l'emploi d'un autre artifice pour maintenir le tonus vasculaire requis n'était cependant pas désirable, car il devenait alors impossible de préjuger des interférences susceptibles de se manifester, lorsque serait modifié le pH du Ringer. Nous avons seulement tenté, sans profit notable, de contracter les vaisseaux par le froid.

Pour procéder comme M. Tiffeneau, J. Lévy et D. Broun, nous devons, après avoir injecté une dose convenable de trinitrine dans le tube de caoutchouc assurant la perfusion et apprécié l'augmentation du débit veineux, irriguer le train antérieur ou postérieur du cobaye avec un Ringer acide ou alcalin, puis faire agir la même dose de trinitrine. Dans ces conditions, et préalablement à l'introduction de trinitrine, le tonus vasculaire dû à l'adrénaline ne pouvait que se modifier, dans une mesure qu'on ne saurait évaluer a priori, les ions H le diminuant et les ions OH l'augmentant ; l'action propre de la trinitrine devenait très difficile à saisir. Aussi avons-nous utilisé une autre méthode, quoique M. Tiffeneau et ses élèves, qui l'ont employée pour rechercher chez la grenouille l'influence des solutions acides ou alcalines, l'aient estimée moins favorable. Le pH du Ringer demeurant de 7,4, il fut injecté dans le tube reliant le réservoir au cobaye des solutions (1 cm³) de trinitrine de pH 7,4, 4,4, ou 8,4, au risque de ne déclencher que des réactions brèves, la substance active étant rapidement entraînée hors des vaisseaux perfusés. Du moins était-on autorisé à espérer qu'une première indication serait ainsi recueillie sur le sens des variations de débit concomitantes à celles du pH, par rapport à l'action de la même dose de trinitrine en milieu neutre, et compte tenu aussi de l'influence, appréciée d'autre part, du passage dans les vaisseaux contractés par l'adrénaline d'une faible dose de Ringer acide ou alcalin. En opérant de cette façon, nous n'avons obtenu que des résultats trop peu significatifs, et même trop souvent contradictoires pour que nous en fassions état (1).

(1) Ces constatations sont à rapprocher de celle faite par Ettinger [43], que le nitrite d'amyle et le nitrite de sodium ne dilatent les artères pulmonaires du cobaye que si ces vaisseaux sont contractés par l'adrénaline, le vert Janus ou le chlorure de baryum.

La nécessité de l'existence, pour que l'effet des nitrites se manifeste, d'un tonus vasculaire suffisant peut d'autre part expliquer qu'en perfusant la patte du chat avec un liquide pH égal ou inférieur à 7,4, Ben

II. PLÉTHYSMOGRAPHIE DES MUQUEUSES NASALES ET ÉTUDE DE LA PRESSION SANGUINE CHEZ LE CHIEN

Après avoir relevé les différents résultats antérieurement publiés, concernant l'influence de l'alcalose et de l'acidose sur l'action hypertensive de l'adrénaline, M. Tiffeneau et ses collaborateurs ont étudié ce point à leur tour [176] chez le chien, en créant soit un état d'acidose par injection intraveineuse de ClH N/10, soit un état d'alcalose par injection de NaOH N/4. Le plus souvent, la réserve alcaline était diminuée ou accrue d'environ 50 %. Dans ces conditions, l'acidose a réduit l'hypertension adrénalinique, tandis que l'alcalose l'a accentuée.

En utilisant la trinitrine, nous avons réalisé pareillement une acidose ou une alcalose, mais en considérant tout d'abord, plutôt que la pression sanguine, les effets d'une même dose de substance, injectée dans une saphène, sur les vaisseaux des muqueuses nasales, avant et après l'administration d'acide ou d'alcali. Nous n'avons donc envisagé primitivement, pour ne pas tabler sur des modifications passives du calibre des vaisseaux, que les expériences au cours desquelles la pression était restée sensiblement constante. L'examen des graphiques de ce groupe nous a montré que d'ordinaire l'action de la trinitrine sur les vaisseaux des fosses nasales était diminuée, par rapport à celle que déterminait la même dose avant l'altération de la réserve alcaline, que l'on ait introduit dans la circulation générale du chien de l'acide chlorhydrique ou de la soude.

Nous nous sommes alors demandé si notre souci d'éviter une hypotension n'était pas excessif en l'espèce et s'il convenait réellement de s'en tenir ainsi aux doses limites de trinitrine, trop faibles pour affecter les tracés kymogra-

Densham [33] ait vu disparaître, tandis que s'élevait le débit, l'action vasodilatatrice du nitrite de sodium, laquelle se manifestait à pH 7,5-7,6.

Quoique cette explication ne paraisse pas à retenir pour nos essais, la dose de nitrite présente peut ne permettre d'enregistrer qu'une vasoconstriction. On en a vu précédemment des exemples, et Amsler et Pick [3] n'ont constaté que cet effet en perfusant, avec des solutions de nitrite d'amyle et de nitrite de sodium, les extrémités ou la région splanchnique de la grenouille ; de même, Ch. Richet fils [157] en perfusant, avec une solution concentrée de ce dernier sel, la patte postérieure du chien.

phiques. On peut concevoir qu'avec de telles doses l'atténuation des réponses nasales chez les chiens acidotiques tient à une diminution du tonus vasculaire par les ions H, l'effet des ions OH étant moins explicable.

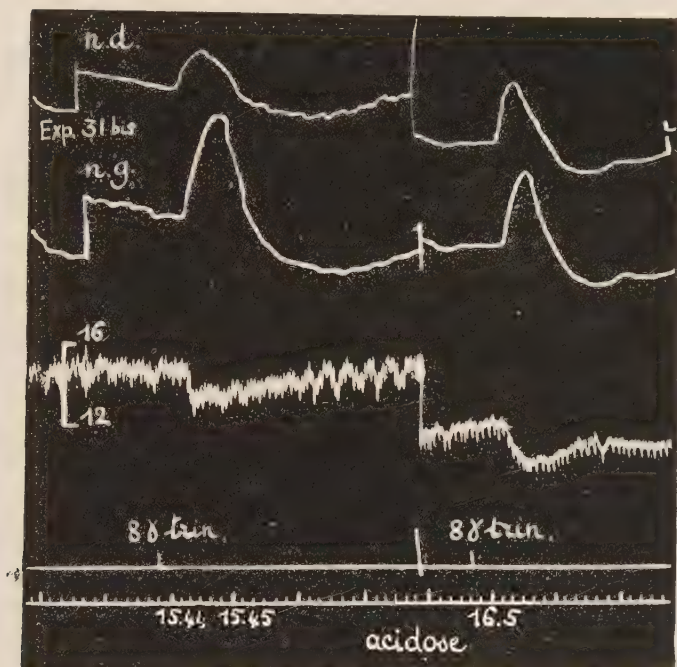


Fig. 21

Chien de 18,5 kg., chloralosé. De haut en bas : volume des muqueuses nasales droite et gauche, pression fémorale. A 15 h. 41, injection dans la saphène de 8 gamma de trinitrine par kg. De 15 h. 48 à 16 h. 4, injection dans la carotide de 9 cc. d'acide chlorhydrique normal. A 16 h. 5, même injection de trinitrine.

L'étude de l'hypotension provoquée par la trinitrine n'est pas aussi aisée que celle de l'hypertension adrénalinique, car sa durée est beaucoup plus longue, lorsqu'on détermine, pour que les comparaisons soient faciles, des chutes de pression de plusieurs cm. de Hg.

D'autre part il importe de ne pas trop abaisser la pression artérielle par des doses élevées, car les injections de ClH ou de NaOH ont elles-mêmes cet effet. En veillant à

ne susciter que des hypotensions nettes, mais discrètes et rapidement corrigées, nous avons constaté que l'action de la trinitrine sur la pression était augmentée chez les ani-

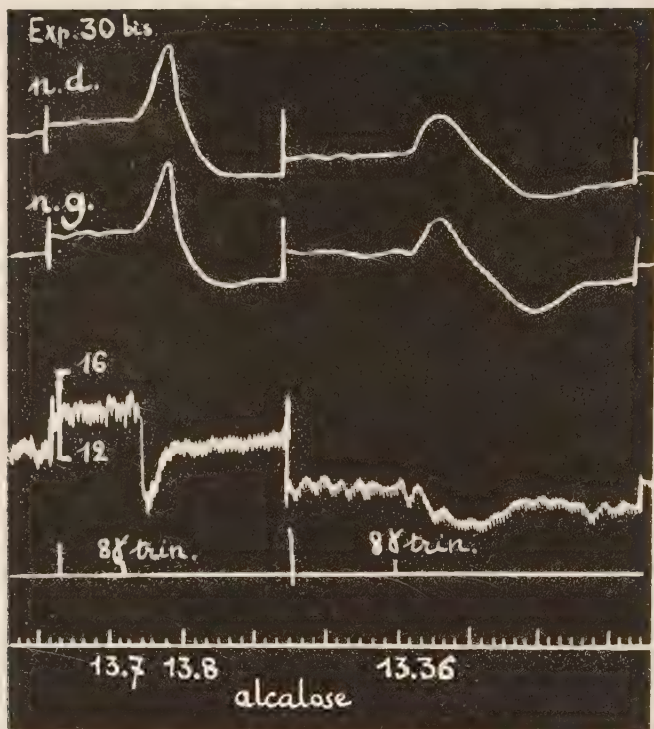


Fig. 22

Chien de 18 kg., chloralosé. De haut en bas : volumes des muqueuses nasales droite et gauche, pression fémorale. A 13 h. 7, injection dans la saphène de 8 gamma de trinitrine par kg. De 13 h. 15 à 13 h. 35, injection dans la carotide de 40 cc de soude N/4 (2 cc par minute). A 13 h. 36, même injection de trinitrine.

maux en état d'acidose, et diminuée chez les animaux en état d'alcalose. Les graphiques 21 et 22 montrent cette distinction (1).

(1) Nous projetons de répéter ces expériences en agissant sur la ventilation pulmonaire pour modifier le pH sanguin ; ainsi ont procédé Burget et Visscher [21], étudiant l'influence de celui-ci sur l'action de l'adrénaline.

III. ACIDOSE ET ALCALOSE LOCALES

Cette méthode consiste à apprécier plusieurs fois de suite l'action sur la circulation nasale d'une certaine dose de trinitrine injectée dans une saphène, puis à faire pénétrer lentement dans une carotide commune (par injection dans le bout central d'une artère thyroïdienne) une solution diluée de ClH ou de NaOH , et à introduire de nouveau dans la saphène, pendant l'injection intracarotidienne, la même dose de trinitrine qu'au début. On peut objecter à ce mode opératoire que le degré de l'acidose ou de l'alcalose réalisée au niveau des muqueuses nasales demeure inconnu, et aussi que l'on risque d'exciter le sinus carotidien, sans préjudice des centres, eux-mêmes atteints par le sang rendu acide ou alcalin. Il est cependant permis de penser que l'effet de sinus ou une stimulation réflexe d'origine centrale sera dépisté par l'examen des tracés de la pression et du rythme cardiaque, et qu'en tout cas le sens du changement apporté à la réaction ionique du sang irriguant la région nasale, suivant qu'on introduit dans la carotide un acide ou un alcalin, ne saurait être mis en doute.

Si la trinitrine manifeste une action différente quant à l'ampleur de la vasodilatation, selon que la circulation céphalique est acidifiée ou alcalinisée, on pourra du moins présumer d'une influence différente des ions H et des ions OH . En fait, nous avons souvent constaté que l'acidification du sang carotidien, sans modifier sensiblement elle-même, dans les conditions de ces expériences, le volume de la muqueuse, entraînait une augmentation de la vasodilatation locale par la trinitrine, comme l'indique la figure 23. Lors des injections intracarotidiennes de solution sodique, les résultats furent ambigus, l'effet de la trinitrine se montrant tantôt accru, tantôt diminué, et l'alcalinisation du sang a elle-même influé de façon irrégulière sur la circulation nasale.

**

Ces constatations font voir qu'un excès d'ions OH augmente en général l'action vasodilatatrice de la trinitrine et qu'un excès d'ions H a une influence contraire, du moins d'après nos enregistrements de pression. Une signification analogue paraît s'attacher à la remarque faite par Ben Densham [33], chez des chats ayant reçu avant d'être

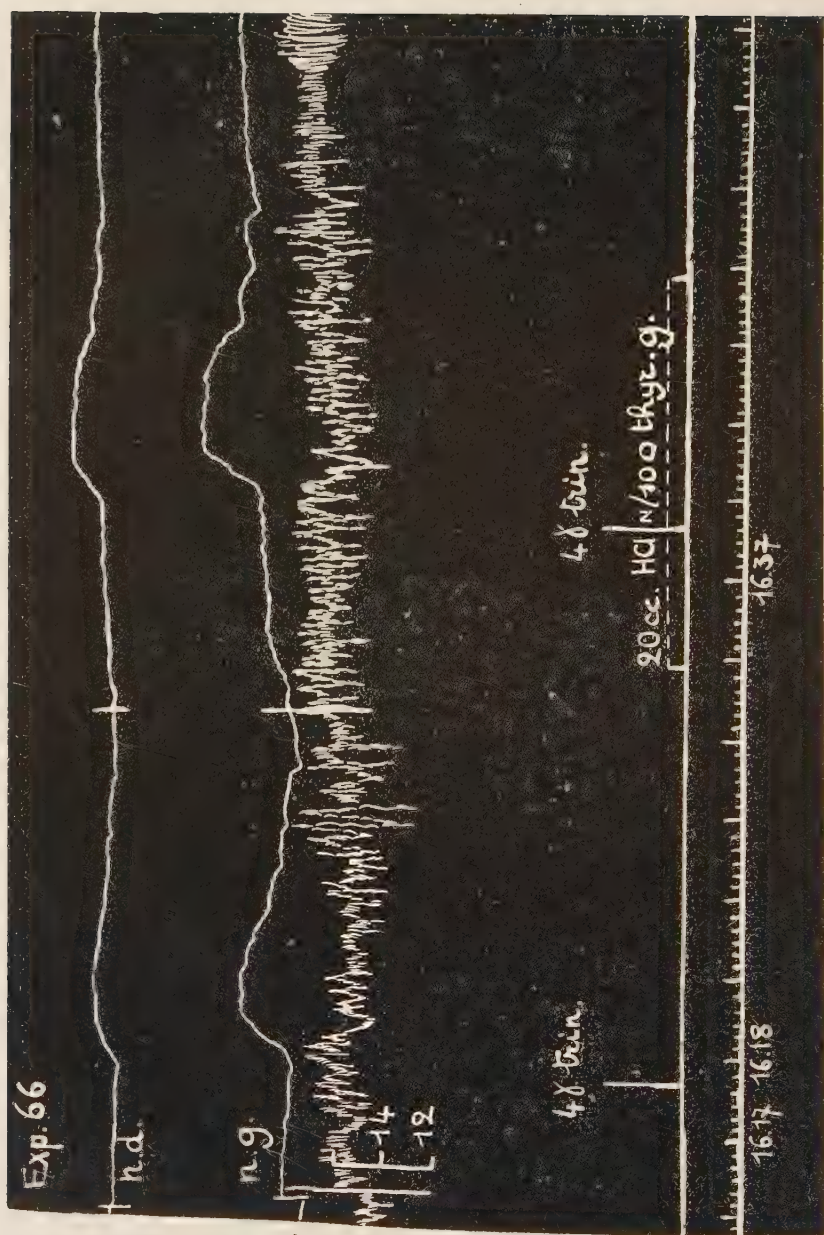


Fig. 23

Chien de 21 kg., chloralosé. De haut en bas : volume des muqueuses nasales droite et gauche, pression fémorale. A 16 h. 17, injection de 4 gamma de trinitrine par kg. dans la carotide gauche. De 16 h. 36 à 16 h. 41, injection dans cette carotide de 20 cc d'HCl N/100 A 16 h. 37, nouvelle injection de 4 gamma de trinitrine.

sacrifiés des injections intraveineuses de bicarbonate, qu'en perfusant un membre avec un liquide à pH 7,7, il est souvent impossible d'obtenir l'effet vasodilatateur du nitrite de sodium, l'injection d'acide chlorhydrique dilué, ou mieux d'acide lactique, accroît grandement le débit, puis le nitrite provoque une forte dilatation. D'autre part, Hug [90], en acidifiant par ClH des solutions de nitrite de sodium dénuées d'action du fait de l'accoutumance du chien, a vu réapparaître leur pouvoir hypotenseur (1).

Quoique les points d'attaque de la trinitrine et de l'adrénaline soient très vraisemblablement différents, il est à noter que cette influence favorisante des ions H et empêchante des ions OH se retrouve pour l'adrénaline en ce qui concerne non plus son action vasoconstrictive, mais son effet inhibiteur sur l'intestin et l'utérus (Tiffeneau et Broun [177] [178]). Si l'on assimile cet effet à celui que la trinitrine exerce sur les vaisseaux et qui consiste également en une perte de tonus musculaire, on voit les mêmes modifications de la réaction ionique entraîner pour les deux composés les mêmes conséquences.

(1) Quant à la remarque de Masoin [130] que les carbonates alcalins, le bicarbonate et l'acétate de sodium chez la grenouille, le bicarbonate chez le lapin, diminuent la toxicité du nitrite de soude, on ne peut que la mentionner en considérant l'alcalose déterminée par cet auteur avant l'administration du nitrite. C'est en effet l'action générale de celui-ci qu'il envisage en expliquant l'élévation de la dose mortelle par un empêchement apporté à la formation de méthémoglobine.

CHAPITRE VI

INFLUENCE DE LA TRAVERSÉE DU FOIE SUR LA TRINITRINE, LE NITRITE D'AMYLE ET LE NITRITE DE SODIUM

Au cours d'expériences, que nous comptons poursuivre, concernant l'influence du mode d'administration sur l'activité de la trinitrine, nous avons été amené à injecter celle-ci dans une veine mésentérique, de telle façon qu'elle ne parvienne dans la circulation générale qu'après avoir traversé le foie. Il était à prévoir que cet organe exercerait son pouvoir d'arrêt bien connu, et c'est ce qui se produisit pour la trinitrine et pour le nitrite d'amyle ; par contre, les résultats furent tout différents avec le nitrite de sodium, et c'est ce qui nous incite à indiquer ici nos premières constatations.

1° **Trinitrine.** — Comme le montre par exemple la figure 24, l'injection dans une veine mésentérique de 64 gamma de trinitrine par kilo n'a déterminé aucune baisse de la pression générale ; le volume du rein et des muqueuses nasales ne sont pas affectés davantage. La même dose étant introduite dans une saphène, on enregistre une hypotension nette, ainsi qu'une notable dilatation des vaisseaux du rein et des fosses nasales. Pour avoir des réponses minimes par la voie mésentérique, il a fallu chez ce chien porter à 800 gamma par kilo la dose de trinitrine injectée.

2° **Nitrite d'amyle.** — Des constatations analogues furent faites avec ce produit et la figure 25 correspond à une

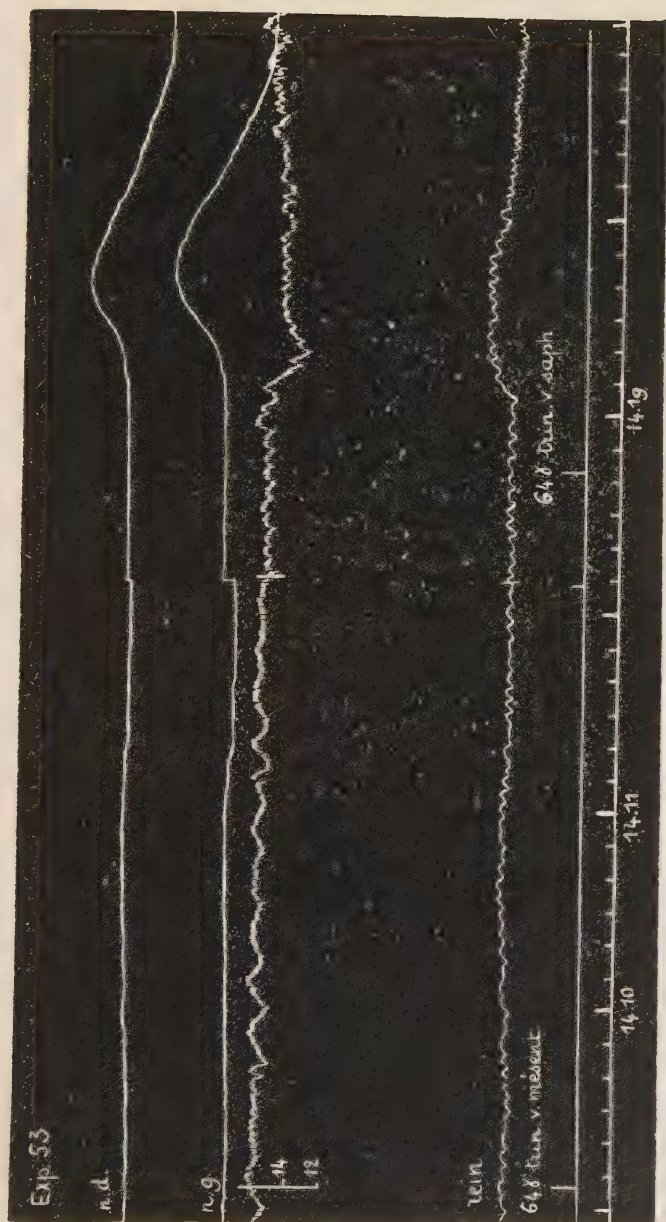


Fig. 24

Chien de 19,5 kg., chloralosé. De haut en bas : volume des muqueuses nasales droite et gauche, pression fémorale, volume du rein. A 14 h. 9, injection de 66 gamma de trinitrine par kg. dans une veine mésentérique. A 14 h. 18, même injection dans une saphène.

telle expérience dans laquelle on mit en œuvre 8,3 mg. de nitrite par kilo. Comme nous l'avons précédemment signalé (chap. II), le rein répond au nitrite d'amyle par une diminution de volume, et seulement ici lorsque l'injection est effectuée dans une saphène ; pour que le nitrite, injecté dans le système porte, fournisse chez ce sujet une légère réponse, on a dû tripler la dose.

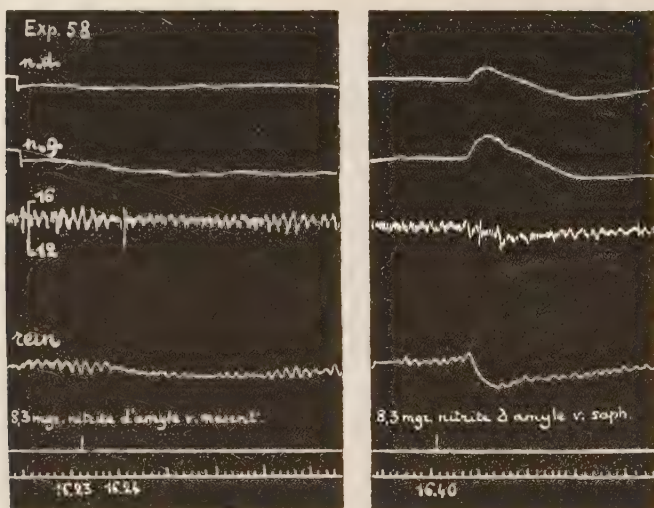


Fig. 25

Chien de 24 kg., chloralosé. De haut en bas : volume des muqueuses nasales droite et gauche, pression fémorale, volume du rein. A 16 h. 23, injection de 8,3 mg. de nitrite d'amyle par kg., dans une veine mésentérique. A 16 h. 40, même injection dans une saphène.

3° Nitrite de sodium. — Si l'on injecte la même quantité de ce nitrite dans une saphène et dans une mésentérique, les tracés sont pratiquement superposables (fig. 26), surtout en ce qui concerne la pléthysmographie nasale.

On est conduit à se demander si ce résultat, noté à plusieurs reprises chez divers sujets, ne tient pas à ce que la capacité de fixation ou de destruction du nitrite par le foie n'a pas été dépassée d'emblée. Cela paraît peu probable, étant donné l'emploi de doses peu élevées. On ne pourrait, pour en juger, les réduire notablement, car l'injection témoin dans une saphène ne serait alors suivie d'aucune réponse perceptible.

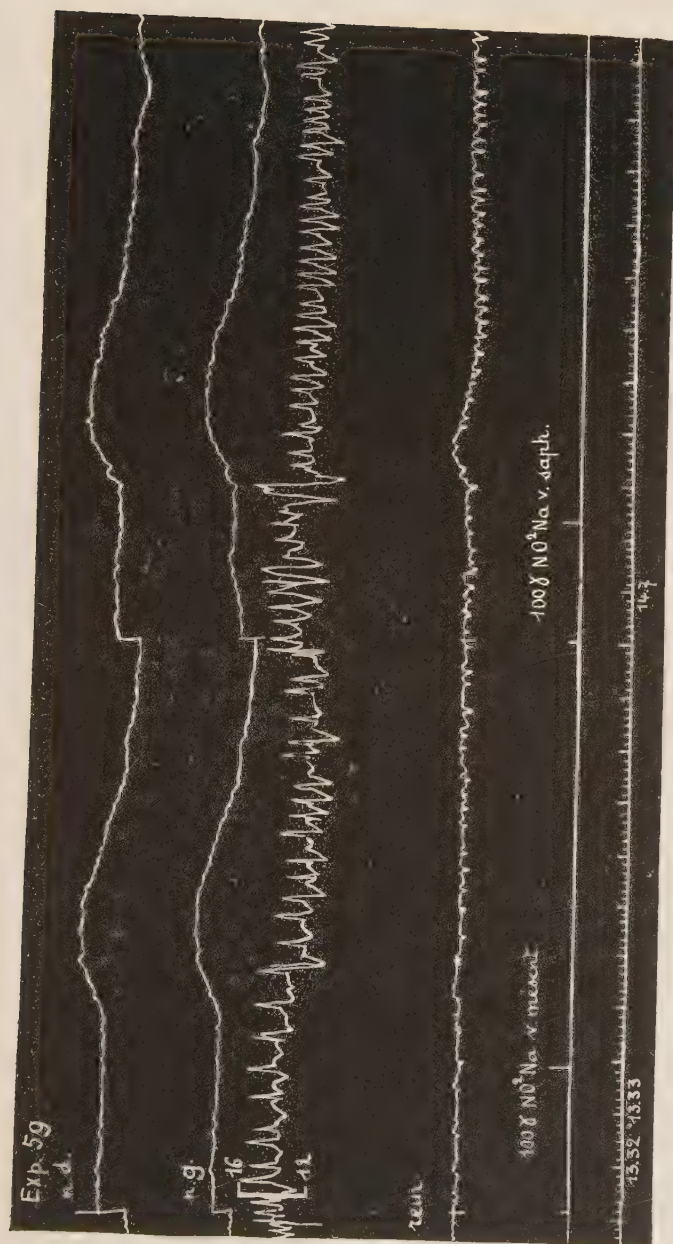


Fig. 26

Chien de 22 kg., chloralosé. De haut en bas : volumes des muqueuses nasales droite et gauche, pression fémorale, volume du rein. A 13 h. 33, injection dans une veine mésentérique de 100 gamma par kg. de nitrite de sodium. A 14 h. 7, même injection dans une saphène.

Il semble que ces observations, dont nous n'avons pu encore effectuer le recoupement en dosant les ions nitreux et nitrique au cours d'injections lentes, en deçà et au delà du foie, permettent de reconnaître un comportement différent aux sels et aux esters du groupe qui nous occupe (1). Sans préjuger du sort de ces derniers, une fois en contact avec les agents d'hydrolyse, de réduction, d'oxydation, etc., que renferme la cellule hépatique, on peut être autorisé à supposer que ces résultats traduisent une moindre fixation hépatique du nitrite alcalin hydrosoluble, que de la trinitrine et du nitrite d'amyle liposolubles.

Les expériences projetées permettront peut-être de voir dans quelle mesure cet arrêt, ou plus probablement cette destruction, de la trinitrine au cours de la traversée du foie contribue à expliquer la disparition très rapide de cette substance, constatée par Crandall, Leake, Loevenhart et Muehlberger [29] après son injection intraveineuse chez le chien

(1) Dossin [37] a trouvé favorable la voie duodénale pour l'administration au chien de trinitrine ou de nitrite de sodium, mais les doses mises en œuvre, pour des comparaisons d'effets sur la pression, sont énormes par rapport aux nôtres.

CHAPITRE VII

LE NITRITE DE SODIUM, LA TRINITRINE, LES NITRITE ET NITRATE D'AMYLE, EXCITANTS CHIMIQUES DU SINUS CAROTIDIEN

Comme l'ont montré maintes observations, dues surtout à C. Heymans et à ses collaborateurs, de nombreuses substances sont des excitants chimiques du sinus carotidien, ou plus exactement du glomus caroticum, puisque l'on a pu établir une distinction entre les récepteurs « chemo-sensibles » du glomus et les récepteurs « baro-sensibles » localisés dans la paroi de la bifurcation carotidienne. Sans préjudice des réflexes respiratoires et circulatoires, d'origine sinusienne, déterminés par les excitants chimiques physiologiques (acide carbonique, oxygène), on sait qu'en particulier la nicotine, la lobéline, le cyanure de potassium, le sulfure de sodium, pour ne mentionner que les premiers composés étudiés, suscitent, par excitation des sinus, de l'hyperpnée et de la bradycardie.

Quant au nitrite de sodium et au nitrite d'amyle, ils ont été étudiés par C. Heymans, J. J. Bouckaert et L. Dautrebande [77] [79], qui ont fait voir que « l'injection, dans « une carotide commune normale, de faibles doses de nitrite (0,5 mg. de nitrite de soude, 0,02 mg. de nitrite d'amyle) provoque une hyperpnée accompagnée d'un « ralentissement immédiat et passager du rythme cardia- « que ; par contre, l'injection des mêmes doses ou même « de doses légèrement plus élevées de nitrite dans une ca- « rotide commune éternée, dans une carotide interne ou « dans une artère vertébrale, donc directement vers les

« centres, ne provoque aucune modification du rythme
« cardiaque. Si l'on a soin de lier tous les vaisseaux effé-
« rents d'une carotide commune, à l'exception de l'artère
« linguale, tout en laissant intacte son innervation, on ob-
« serve que l'injection, dans cette carotide, d'une faible
« dose de nitrite, détermine une hyperpnée accompagnée
« d'un ralentissement cardiaque. Par contre, si l'on injecte
« la même dose de nitrite dans une carotide commune
« énervée dont on a lié la carotide externe tout en respec-
« tant les artères carotide interne et occipitale, cette in-
« jection, dirigée directement vers les centres, ne déter-
« mine plus ni hyperpnée, ni ralentissement cardiaque.
« Ajoutons cependant que l'injection d'une forte dose de
« nitrite (1 mg. de nitrite d'amyle) vers les centres d'un
« chien à carotides énervées et à nerfs cardio-aortiques
« sectionnés peut provoquer une bradycardie intense, par
« excitation probablement directe du centre cardio-inhibi-
« teur dépresseur. Les nitrites peuvent donc déterminer
« une bradycardie par un mécanisme réflexe sino-caroti-
« dien et par une excitation centrale directe. Ce dernier
« mécanisme est toutefois moins sensible que le premier. »

Ayant relevé assez fréquemment lors des excitations chimiques une hypertension passagère, C. Heymans, J.J. Bouckaert, U. von Euler et L. Dautrebande [80] se sont attachés à mettre en évidence les réflexes vasomoteurs à point de départ sinusien se produisant dans de telles expériences. Ils ont ainsi constaté que l'excitation des sinus par la nicotine, la lobéline, le cyanure de potassium, le sulfure de sodium, le CO_2 et l'acide chlorhydrique détermine de l'hypertension (1), les solutions alcalines agissant en sens inverse. Pratiquée dans certains de ces essais, la pléthysmographie de la rate ayant conservé son innervation, mais irriguée par un chien perfuseur, a montré une constriction importante. Dans d'autres expériences, on fit appel à la méthode de Rein [81]. A notre connaissance il n'a pas été effectué par ces auteurs d'expériences semblables avec les nitrites.

Nous avons recherché, pour notre part, les effets de

(1) Les quatre premières de ces substances manifestent cette action hypertensive lorsqu'elles sont injectées directement vers les centres, mais pourvu que les doses soient considérablement accrues.

l'injection chez le chien, au niveau des sinus, des nitrites de sodium et d'amyle déjà considérés, et aussi de deux esters nitriques, la trinitrine et le nitrate d'amyle (1), en enregistrant, pour saisir l'action vasomotrice réflexe, la pression récurrente des pattes postérieures (technique de Nolf), l'une d'elles étant éternée.

I. ACTION SUR LA RESPIRATION, LE RYTHME CARDIAQUE ET LA PRESSION ARTERIELLE

Chez les chiens employés pour ces expériences, anesthésiés au chloralose et non vagotomisés, nous avons éterné tout d'abord un sinus carotidien ; puis toutes les artères émanant de la région sinusienne opposée furent liées, à l'exception de l'artère linguale, de telle sorte que la substance introduite dans la carotide commune correspondante ne puisse pratiquement pas atteindre les centres tout en exerçant son action, et de manière quelque peu prolongée, sur le sinus nerveusement intact. Les injections étaient faites dans le bout central d'une artère thyroïdienne, au moyen d'une petite canule placée à demeure, de même que pour l'autre carotide, à sinus éterné, servant aux essais témoins.

1° Avec le **nitrite de sodium** et le **nitrite d'amyle**, nous avons observé les effets antérieurement signalés, c'est-à-dire une hyperpnée et de la bradycardie, lorsque les injections étaient pratiquées dans la carotide à sinus normalement innervé ; les mouvements respiratoires et les battements cardiaques conservaient une fréquence inchangée quand des injections étaient faites dans l'autre carotide, à sinus éterné. En outre, le nitrite de sodium a provoqué une légère hypertension, concomitante aux réactions susdites ; avec le nitrite d'amyle, la bradycardie marquée entraîna une brève chute de pression, suivie d'une hausse également passagère. Ceci explique apparemment pour un part la constatation de Cash et Dunstan [26] d'une hypertension initiale lorsque le nitrite était injecté dans une carotide et d'une chute moins grande de la pression qu'après injection dans une veine. Il semble qu'un rapprochement soit également

(1) Tandis que le nitrite de sodium et la trinitrine étaient employés en solution aqueuse, les autres substances furent dissoutes à l'aide d'alcool dilué. On a vérifié que, dans les mêmes conditions expérimentales, l'alcool introduit n'avait pas d'action sur les sinus.

possible avec la remarque faite par Biedl et Reiner [10] d'une légère hypertension somatique accompagnant l'hypotension dans le cercle de Willis, après injection intracarotidienne de nitrite d'amylo. Dans ces diverses expériences, le nitrite a dû, en traversant la région sinusienne, exciter son innervation chemo-sensible.

2° **Avec la trinitrine**, il se produisit semblablement une faible et fugace hypertension, mais non accompagnée, le plus souvent, de modifications des rythmes cardiaque et respiratoire. Parfois cependant, une hyperpnée minime se laissa constater, tandis qu'elle faisait défaut après injection dans la carotide à sinus énérvé (1).

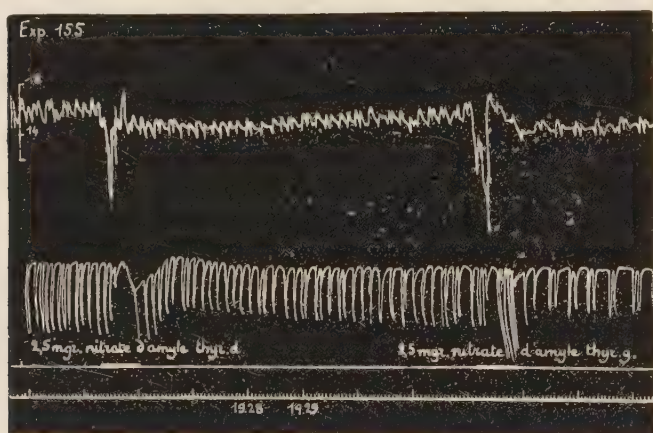


Fig. 27

Chien de 20,5 kg., chloralosé. De haut en bas : pression fémorale, respiration. Injections de 2,5 mg. de nitrate d'amylo par kg. : à 19 h. 25, dans la thyroïdienne droite (le sinus droit a été préalablement énérvé) ; à 19 h. 32, dans la thyroïdienne gauche (sinus intact).

3° **Avec le nitrite d'amylo**, on nota des effets analogues à ceux du nitrite, toutefois l'hypertension et la bradycardie furent en général plus accusées. Après l'injection d'une forte dose, le ralentissement cardiaque peut s'opposer à la hausse de pression et se produire aussi lors de l'injection dans la carotide à sinus énérvé, par excitation des centres. La figure 27 correspond à une telle expérience.

(1) D'après Schmidt [161], la trinitrine en injection intraveineuse peut parfois déterminer de l'hyperpnée, malgré la section préalable des nerfs sinusiens et cardio-aortiques.

II. ACTION VASOMOTRICE REFLEXE

Les vago-dépresseurs de ces chiens furent sectionnés pour exclure les réflexes cardio-aortiques (1). Tandis qu'une patte postérieure conservait son innervation, l'autre patte fut éternée par section des nerfs crural, sciatique et obturateur, sans qu'il soit pratiqué en outre de sympathectomie péri-artérielle (2). Selon la technique de Nolf [141], on relia à des manomètres à mercure les bouts périphériques des artères fémorales sectionnées, afin d'enregistrer les pressions récurrentes, la pression générale étant mesurée dans le bout central d'une fémorale ou dans une artère axillaire.

La pression récurrente de la patte éternée, après injection d'un nitrite ou d'un nitrate au niveau d'un sinus ayant conservé ses connexions nerveuses, dépendra de la vasodilatation produite dans cette patte par la substance administrée, et des variations de la pression générale du sujet. Ces deux facteurs seront susceptibles de jouer pour la patte normale, avec, en outre, une éventuelle stimulation réflexe à point de départ sinusien déterminant une vaso-constriction et partant une hausse de la pression récurrente de cette patte, par rapport à celle de la patte éternée.

Au niveau de la patte normale, il pourra se manifester en outre des réflexes vasomoteurs tendant à corriger les perturbations de la pression générale, et dans lesquelles interviendront à la fois le sinus subsistant et les zones barosensibles accessoires. Signalons d'emblée que nous n'avons pas eu à faire état de tels réflexes, sans doute en raison de l'emploi de doses minimales de substances, et que l'injection de celles-ci dans la carotide à sinus éterné n'a jamais été suivie de modifications des pressions récurrentes, même pour la patte ayant conservé ses connexions nerveuses. Les effets observés doivent donc être rapportés à une excitation du sinus par les substances mises en contact avec ses éléments chemo-sensibles.

Dans la majorité des expériences, il se produisit, lors de l'injection des substances étudiées dans la carotide à sinus nerveusement intact, une élévation de la pression récurrente de la patte éternée, l'effet passif de l'hyperten-

(1) Les sujets ne furent cependant pas curarisés ni soumis à la respiration artificielle.

(2) L'absence de conducteurs nerveux dans la game vasculaire autorise à procéder ainsi. (Voir Hermann [73]).

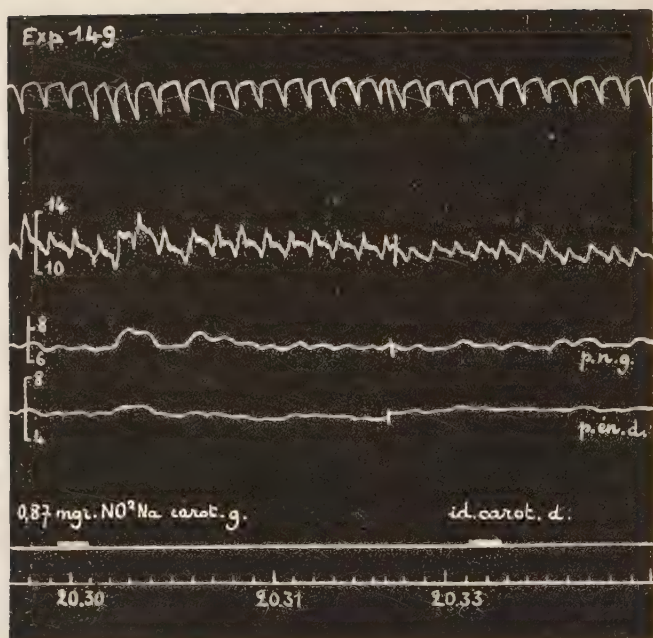


Fig. 28

Chien de 23 kg., chloralosé, vagues sectionnés. De haut en bas : respiration, pression fémorale, pressions artérielles récurrentes de la patte gauche (normale) et de la patte droite (préalablement éternée). Injections de 0,87 mg. de nitrite de sodium par kg. : à 20 h. 30, dans la carotide gauche (sinus intact) ; à 20 h. 33, dans la carotide droite (le sinus droit a été préalablement éterné).

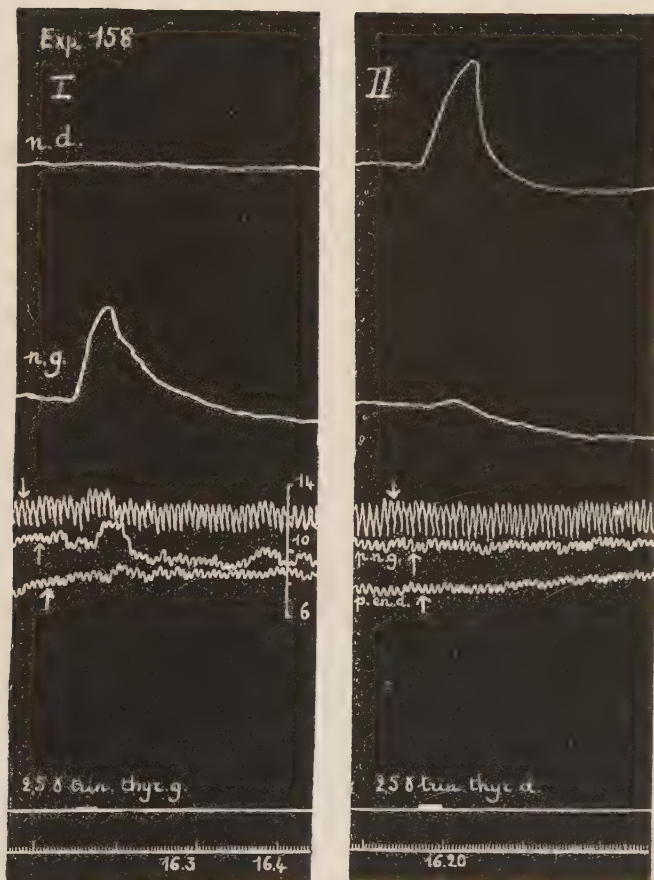


Fig. 29

Chien de 18,5 kg., chloralosé, vagues sectionnés. De haut en bas : volumes des muqueuses nasales droite et gauche, pression fémorale, pressions artérielles récurrentes de la patte gauche (normale) et de la patte droite (préalablement énercée). Injections de 2,5 gamma de trinitrine par kg. : à 16 h. 1, dans la thyroïdienne gauche (sinus intact) ; à 16 h. 20, dans la thyroïdienne droite (le sinus droit a été préalablement énercé).

sion l'emportant donc sur la vasodilatation locale, et une hausse plus forte de la pression récurrente de la patte normale, celle-ci étant le siège d'une vasoconstriction réflexe d'origine sinusienne, les graphiques 28, 29, 30 et 31 montrent cet effet pour les deux nitrites et les deux nitrates envisagés.

L'opposition entre les deux pressions récurrentes fut parfois accusée, soit que celle de la patte énervée s'abaisse seule, du fait d'une vasodilatation prédominante (fig. 32), soit que la pression récurrente de la patte normale s'élève seule (fig. 33 et 34) ; dans certains cas, après une perturbation analogue des deux pressions, celle de la patte normale se releva plus rapidement que celle de la patte énervée (fig. 35).

Ces constatations font voir que la trinitrine et le nitrate d'amyle sont des excitants chimiques du sinus, au même titre que les nitrites déjà reconnus comme tels. Au point de vue circulatoire, on observe avec toutes ces substances une brève hypertension artérielle et une action vasoconstrictrice réflexe, de plus longue durée d'après nos tracés. Cette propriété d'exciter les terminaisons nerveuses du sinus ne s'explique vraisemblablement pas par une transformation préalable des nitrates organiques en nitrites, l'excitation étant immédiate, sans le moindre délai pour cette réduction. Il s'agit là d'une action stimulante identique que possèdent pareillement, pour une raison encore inconnue, des substances aussi diverses que les nitrites, la nicotine, le sulfure de sodium, etc.

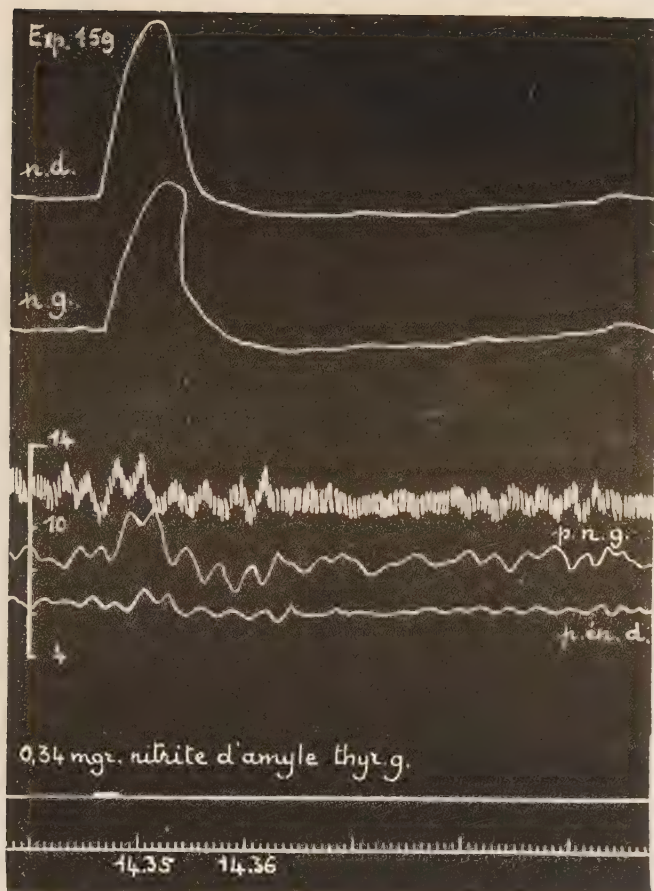


Fig. 30

Chien de 19 kg., chloralosé, vagues sectionnés. De haut en bas : volumes des muqueuses nasales droite et gauche (les deux fosses communiquent) ; pression fémorale, pressions artérielles récurrentes de la patte gauche (normale) et de la patte droite (préalablement éternée). A 14 h. 34, injection dans la thyroïdienne gauche (sinus intact) de 0,34 mg. de nitrite d'amyle par kg.

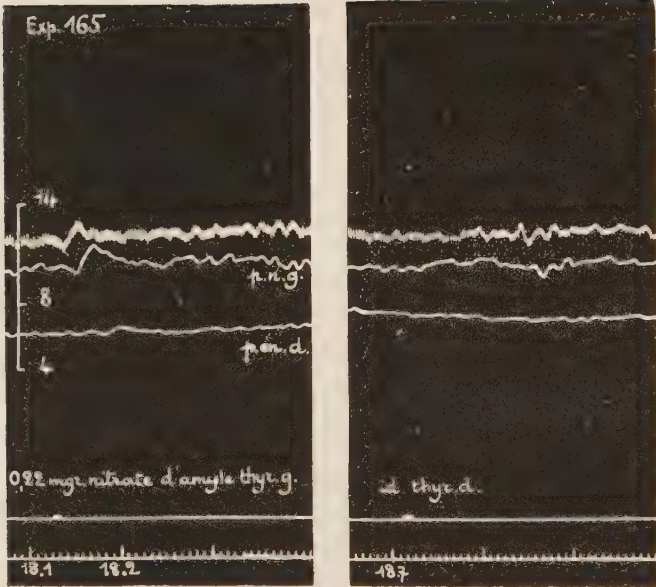


Fig. 31

Chien de 22 kg., chloralosé, vagues sectionnés. De haut en bas : pression fémorale, pressions artérielles récurrentes de la patte gauche (normale) et de la patte droite (préalablement éternée). Injections de 0,22 mg de nitrate d'amyle par kg. : à 18 h. 1, dans la thyroïdienne gauche (sinus intact) ; à 18 h. 7, dans la thyroïdienne droite (le sinus droit a été préalablement éterné).

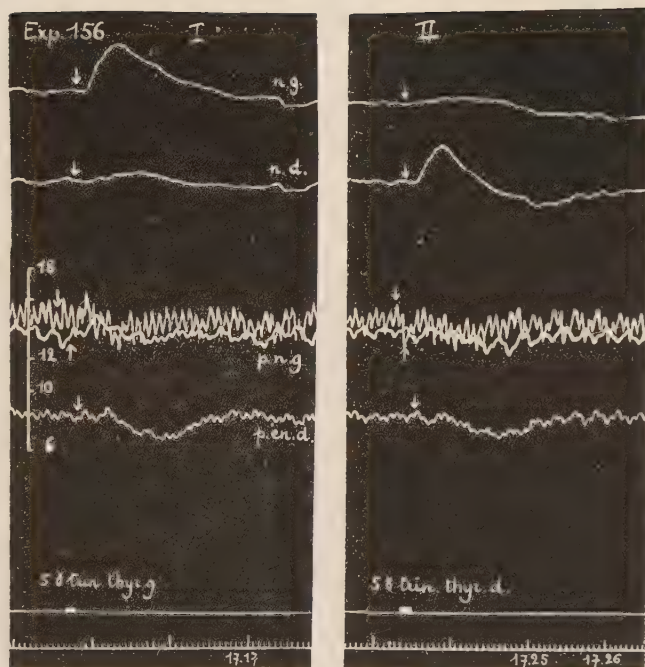


Fig. 32

Chien de 20 kg., chloralosé, vagues sectionnés. De haut en bas : volumes des muqueuses nasales gauche et droite, pression fémorale, pressions artérielles récurrentes de la patte gauche (normale) et de la patte droite (préalablement éternée). Injections de 5 gamma de trinitrine par kg. : à 17 h. 14, dans la thyroïdienne gauche (sinus intact) ; à 17 h. 23, dans la thyroïdienne droite (le sinus droit a été préalablement éterné).

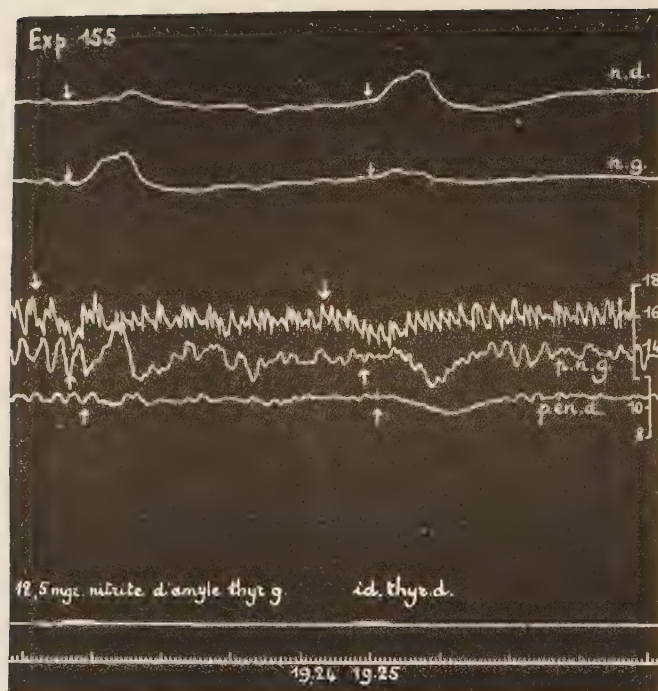


Fig. 33

Chien de 20,5 kg., chloralosé, vagues sectionnés. De haut en bas : volumes des muqueuses nasales droite et gauche, pression fémorale, pressions artérielles récurrentes de la patte gauche (normale) et de la patte droite (préalablement éternée). Injections de 1,25 mg. de nitrite d'amyle par kg., à 19 h. 20, dans la thyroïdienne gauche (sinus intact) ; à 19 h. 25, dans la thyroïdienne droite (le sinus droit a été préalablement éterné).

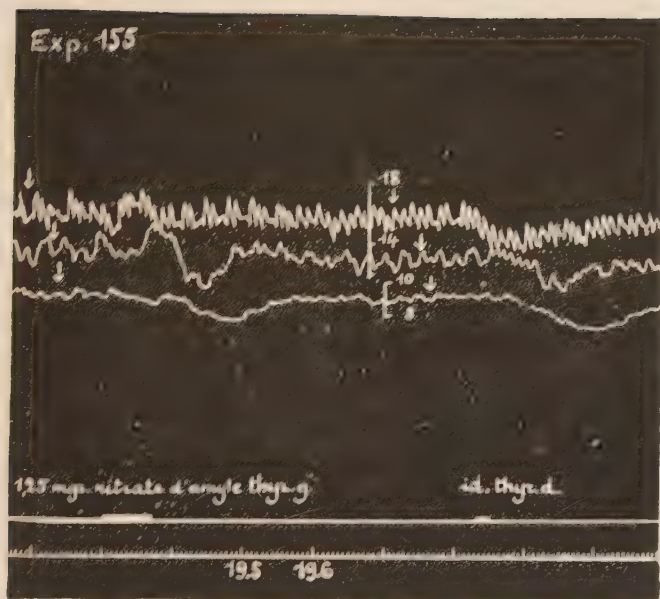


Fig. 34

Chien de 20,5 kg., choralosé, vagues sectionnés. De haut en bas : pression fémorale, pressions artérielles récurrentes de la patte gauche (normale) et de la patte droite (préalablement éternée). Injections de 1,25 mg. de nitrate d'amyle par kg. : à 19 h. 3, dans la thyroïdienne gauche (sinus intact) ; à 19 h. 8, dans la thyroïdienne droite (sinus préalablement éterné).

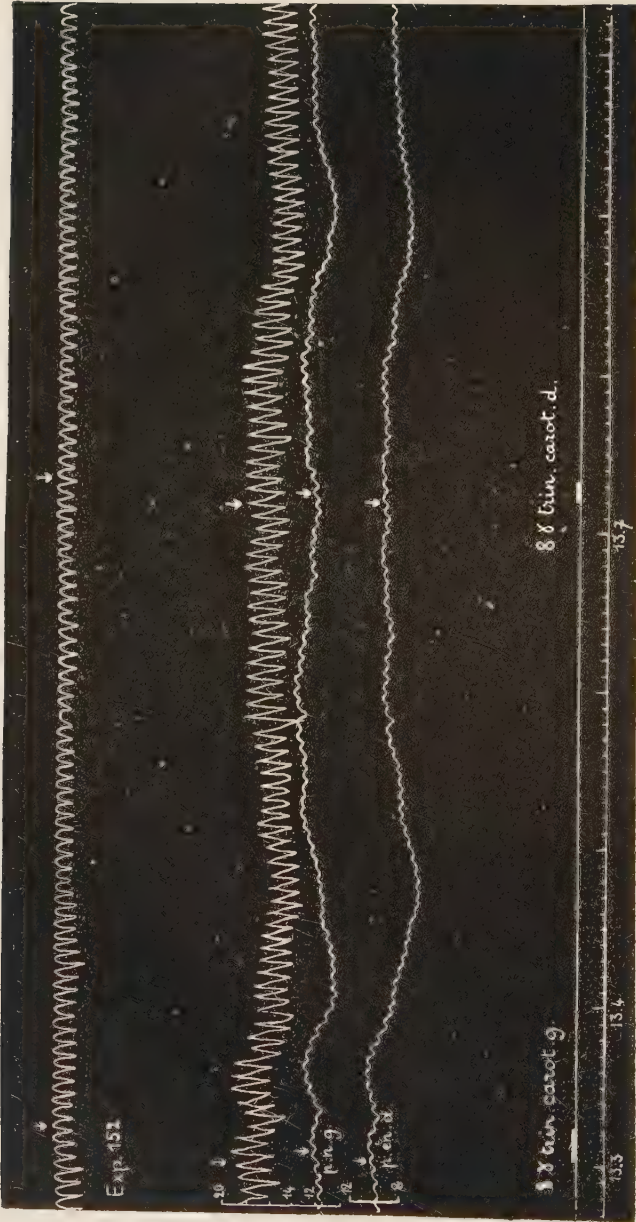


Fig. 35

Chien de 28 kg., chloralosé, vagues sectionnées. De haut en bas : respiration, pression fémorale, pressions artérielles récurrentes de la patte gauche (normale) et de la patte droite (préalablement éternée). Injections de 8 gamma de trinitrine par kg. : à 13 h. 3, dans la carotide gauche (sinus intact) ; à 13 h. 7, dans la carotide droite (le sinus droit a été préalablement éterné).

CHAPITRE VIII

SUR LES RÉACTIONS CORRECTRICES LORS DES HYPOTENSIONS PROVOQUÉES PAR LES ESTERS NITREUX ET NITRIQUES

Dans les expériences qui précèdent, il s'agissait de percevoir l'action excitante des nitrites et nitrates étudiés sur les terminaisons nerveuses des sinus carotidiens ; ces substances étaient donc injectées à faible distance de la bifurcation, de telle sorte qu'elles atteignent tout d'abord les éléments sinusiens chemo-sensibles et que l'on puisse observer surtout les réactions ainsi déterminées, les effets généraux habituels ne se manifestant qu'en second lieu, pourvu que les doses soient suffisantes, du fait de l'entraînement du produit dans la circulation. Au cours d'autres essais que nous allons exposer, nous avons pratiqué, chez des chiens vagotomisés et ne possédant plus qu'un sinus normalement innervé, des injections dans une saphène de trinitrine, de nitrite et de nitrate d'éthyle, de nitrite et de nitrate d'amyle, en cherchant à saisir, au niveau des membres postérieurs, les effets vaso-moteurs ainsi provoqués. La substance administrée subissant une dilution considérable avant de parvenir aux carotides, il ne pouvait plus être question de la constriction réflexe déclenchée par l'excitation chimique du sinus, et que montrent les précédents tracés. Nous devions enregistrer cependant, en même temps que la vasodilatation qui caractérise ces substances, une vasoconstriction périphérique tendant à combattre l'hypotension. Un tel effet compensateur à mécanisme surtout vasculaire a été constaté, de même que l'effet inverse, quand la pression sanguine s'élève, par Porter et Pratt [150] et confirmé par Tournade, Chabrol et Marchand [179]. En ce qui concerne particulièrement les variations correctrices

réflexes au niveau de la patte, l'intervention des sinus carotidiens dans leur production fut mise en évidence de diverses manières par pléthysmographie (Tournade et Mal-méjac [180]), par mesure thermo-électrique du débit sanguin (Rein [154], [155]), par la méthode des trois manomètres (C. Heymans, J.J. Bouckaert et L. Dautrebande [78]). Nous nous sommes demandé si toutes les substances en cause fournissaient les mêmes résultats et surtout si la constriction se produisait encore lorsqu'on énervait le sinus subsistant. Cela pouvait nous donner l'occasion de retrouver les effets signalés en 1929 par C. Heymans [76], lequel avait observé, en perfusant la rate et le rein isolés mais nerveusement intacts, des modifications vasomotrices de ces organes en réponse à des variations de la pression artérielle générale déclenchées après exclusion des nerfs cardio-aortiques et sino-carotidiens. Cet auteur avait conclu à l'existence de zones vasculaires et réflexogènes accessoires sensibles aux variations de la pression artérielle, dont la localisation demeurait à préciser. Lorsque furent effectuées (1932) les expériences que nous décrivons maintenant, on ne possédait pas encore sur ce point d'autres précisions.

I. PATTES ENERVEES

Dans une première série d'expériences, nous avons employé à nouveau la méthode des trois manomètres en suivant la pression récurrente d'une patte postérieure normale et celle de l'autre patte, déconnectée des centres par section des nerfs sciatique, crural et obturateur. L'innervation d'un sinus était détruite, tandis qu'étaient sectionnés les vago-sympahiques, pour exclure les réflexes de baro-sensibilité cardio-aortique.

1° **Avant l'énervation du second sinus.** — En règle générale, les pressions récurrentes évoluent différemment dans les deux pattes. Celle de la patte énervée s'abaisse par vasodilatation locale et du fait de l'hypotension générale. La pression récurrente de la patte normale diminue beaucoup moins, comme dans les essais auxquels correspond le graphique 36, ou sa remontée est plus rapide (fig. 37), ou encore cette pression s'élève et son tracé s'oppose de manière frappante à celui de la pression de la patte énervée, comme le montre la figure 38.

Dans ces expériences, ayant fourni les trois types de

réponse indiqués, la patte nerveusement intacte a été le siège d'une constriction atténuant la vaso-dilatation ou même l'emportant sur elle.

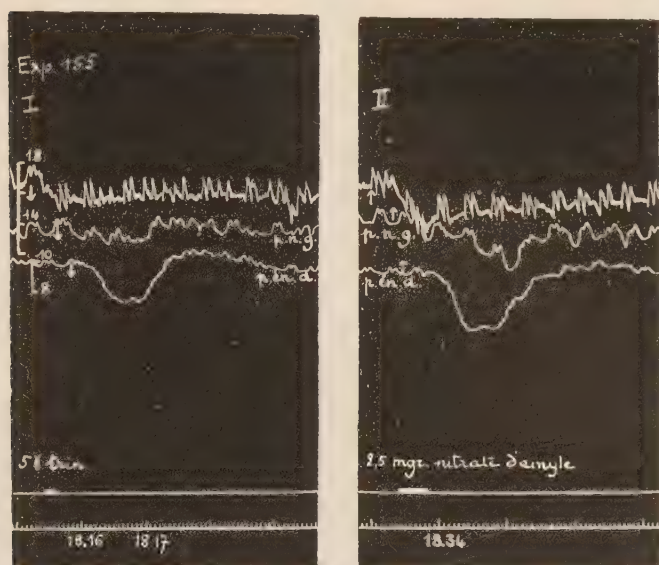


Fig. 36

Chien de 20,5 kg., chloralosé, vagues sectionnés, sinus droit énervé. De haut en bas : pression fémorale, pressions artérielles récurrentes de la patte gauche (normale) et de la patte droite (préalablement énervée). A 18 h. 15, injection dans la saphène de 5 gamma de trinitrine par kg. ; à 18 h. 33, injection dans la saphène de 2,5 mg. de nitrate d'amyle par kg.

2° **Après énérvation du second sinus.** — Tantôt les deux pressions récurrentes dessinent alors des tracés parallèles, tels que celui de la figure 39 (trinitrine), tantôt la pression récurrente de la patte normale se restaure plus rapidement par celle de la patte énervée (fig. 40) (nitrate d'éthyle).

Nous reviendrons plus loin sur ces résultats.

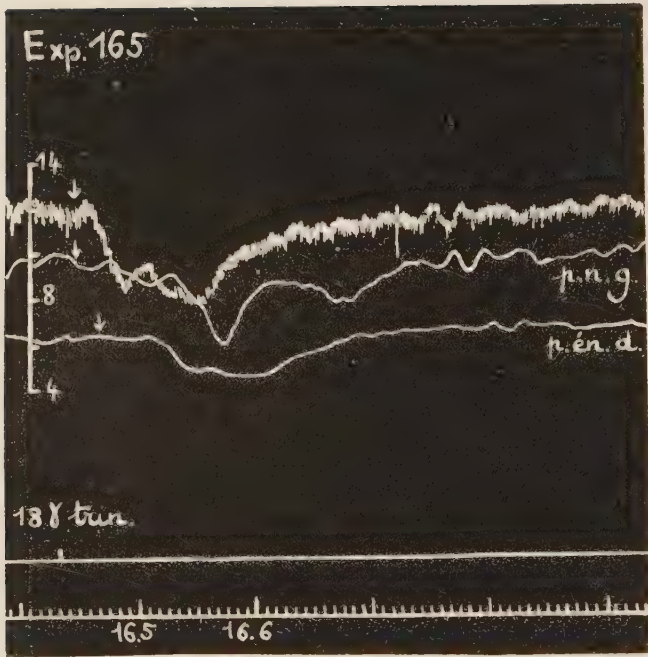


Fig. 37

Chien de 22 kg., chloralosé, vagues sectionnés, sinus droit énérvé. De haut en bas : pression fémorale, pressions artérielles récurrentes de la patte gauche (normale) et de la patte droite (préalablement énérvée). A 16 h. 4, injection dans la saphène de 18 gamma de trinitrine par kg.

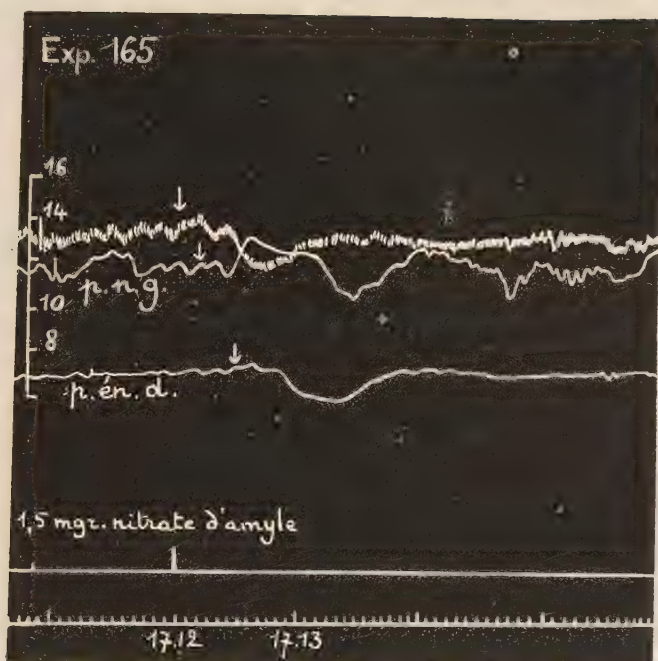


Fig. 38

Chien de 22 kg., chloralosé, vagues sectionnés, sinus droit énérvé. De haut en bas, pressions fémorale, pressions artérielles récurrentes de la patte gauche (normale) et de la patte droite (préalablement énérvée). A 17 h. 12, injection dans la saphène de 1,5 mgr. de nitrate d'amyle par kg.

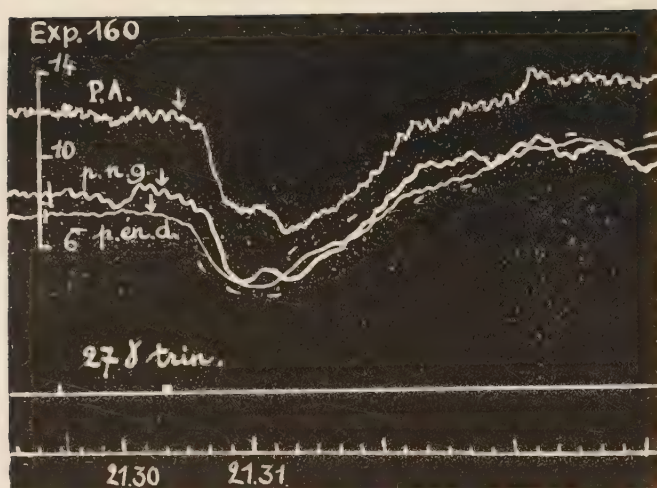


Fig. 39

Chien de 15 kg., chloralosé, vagues sectionnés, sinus droit et sinus gauche éternés. De haut en bas : pression fémorale, pressions artérielles récurrentes de la patte gauche (normale) et de la patte droite (préalablement éternée). Les petits traits suivent les courbes de pression récurrente de la patte éternée. A 21 h. 30, injection dans la saphène de 27 gamma de trinitrine par kg.

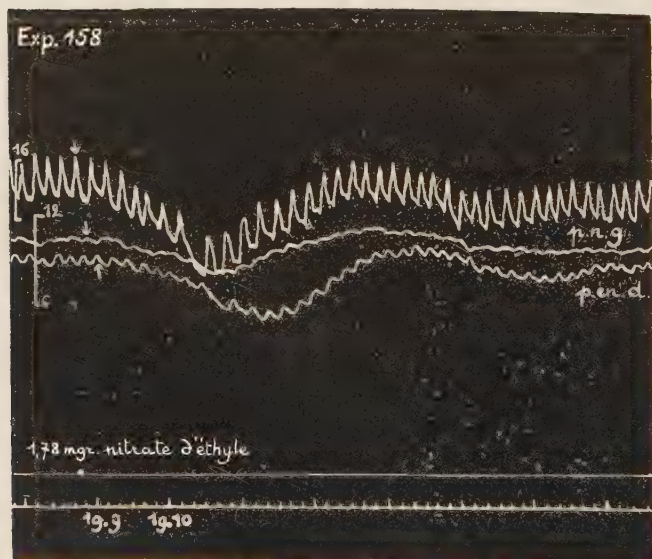


Fig. 40

Chien de 18,5 kg., chloralosé, vagues sectionnés, sinus droit et sinus gauche éternés. De haut en bas : pression fémorale, pressions artérielles récurrentes de la patte gauche (normale) et de la patte droite (préalablement éternée). A 19 h. 9, injection dans la saphène de 1,78 mg. de nitrate d'éthyle par kg.

II. PATTES PERFUSEES

En utilisant la technique dont s'étaient servis R. Gayet et ses collaborateurs pour étudier les actions vasomotrices de l'adrénaline [62-164], nous avons apprécié par pléthysmographie chez un chien B les variations du volume d'une patte postérieure normale et de l'autre patte demeurant reliée au tronc par les nerfs sciatique, crural et obturateur, mais irriguée par un chien A, moyennant l'anastomose d'une carotide et d'une jugulaire de ce perfuseur avec l'artère et la veine fémorales du perfusé. La substance injectée au chien B n'atteignait donc plus que la patte normale, la patte irriguée ne pouvant répondre qu'à des impulsions nerveuses venant du tronc ; il ne s'y produit une vasodilatation locale que lorsque la substance est injectée au chien A, pour vérifier le bon fonctionnement du dispositif expérimental réajusté. Les vago-sympathiques sont sectionnés et un sinus est énérvé ; comme précédemment, les injections sont pratiquées dans une saphène.

1° Avant l'énervation du second sinus. — En règle générale, les volumes des pattes sont modifiés de façon différente, celui de la patte normale augmente, tandis que celui de la patte irriguée diminue (figure 41) (trinitrine) ; il arrive que ce dernier volume ne soit pas affecté, quoique les vaisseaux demeurent capables de répondre, ce dont on s'assure en injectant une substance active au chien A.

Il se produit parfois une diminution du volume des deux pattes (fig. 42) (nitrite d'amyle).

2° Après l'énervation du second sinus. — Tantôt le volume de la patte irriguée ne diminue plus (fig. 43), tantôt la patte irriguée continue à manifester une vasoconstriction comme dans l'expérience à laquelle correspond la figure 44 (trinitrine).

On constate donc, tant par la méthode des trois manomètres que par la méthode pléthysmographique, que la vasodilatation périphérique provoquée par les nitrites et nitrates étudiés s'accompagne d'une vasoconstriction réflexe et que celle-ci subsiste parfois après l'énervation complète des zones cardio-aortiques et sino-carotidiennes. Tournade, Malméjac et Rocchisani [182], ayant reconnu au nitrite d'amyle, au moyen de leur technique du rein irrigué,

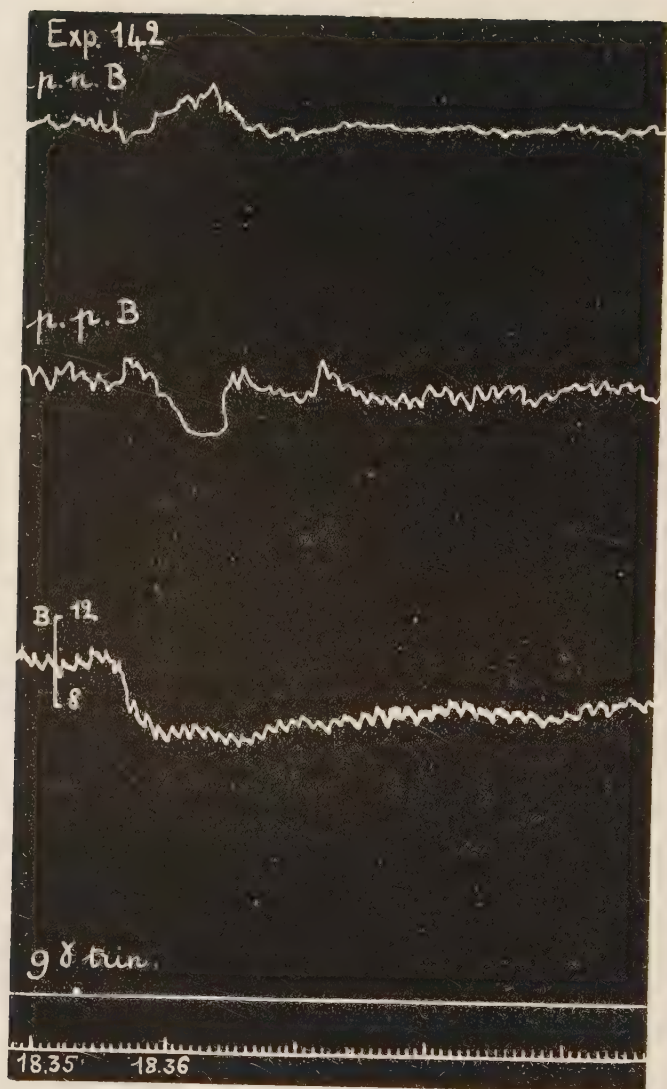


Fig. 41

Chien perfuseur A, 18 kg. ; Chien B dont la patte est perfusée, 22 kg., choralosés, les vagues de B ont été sectionnés, son sinus droit énérvé. De haut en bas : volumes de la patte normale de B, de la patte perfusée de B, pression carotidienne de B A 18 h. 35, injection dans la sâphène de B de 9 gamma de trinitrine par kg.

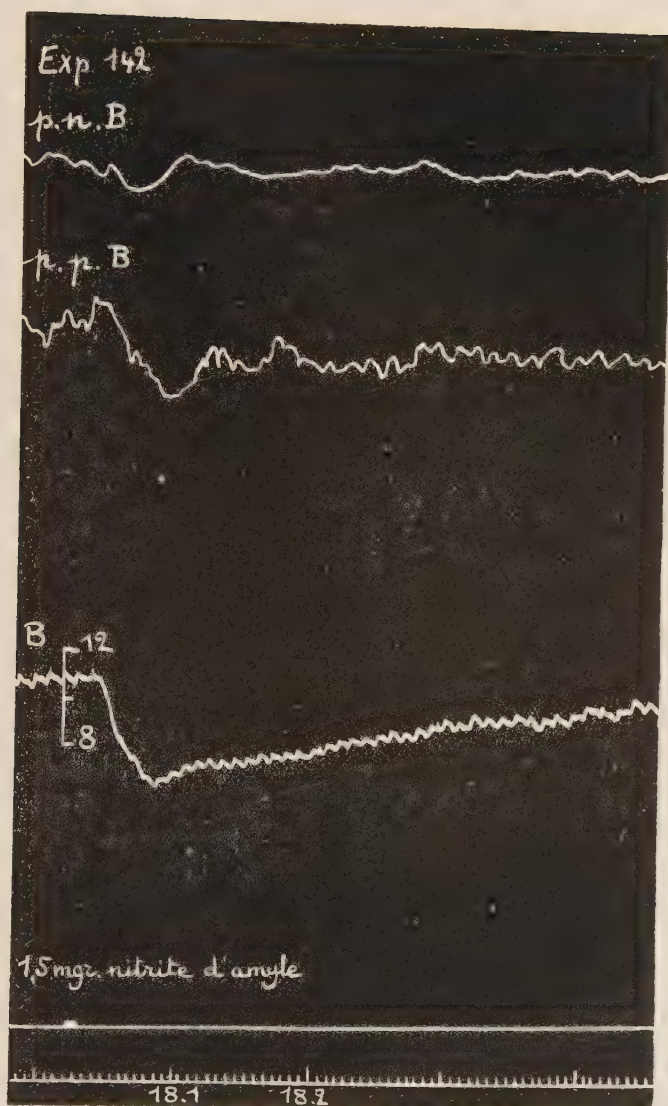


Fig. 42

Chien perfuseur A, 18 kg. ; Chien B dont la patte est perfusée, 22 kg. ; chloralosés ; les vagues de B ont été sectionnés, son sinus droit énérvé. De haut en bas : volumes de la patte normale de B, de la patte perfusée de B, pression carotidienne de B. A 18 h., injection dans la saphène de B de 1,5 mg. de nitrite d'amyle par kg.

une action centrale vasoconstrictrice, on pouvait se demander si les nitrites et nitrates avaient stimulé les centres en cause ; cependant, les doses introduites par nous dans la circulation de nos animaux sont bien inférieures à celle qu'administraient ces auteurs en faisant inhaler au chien

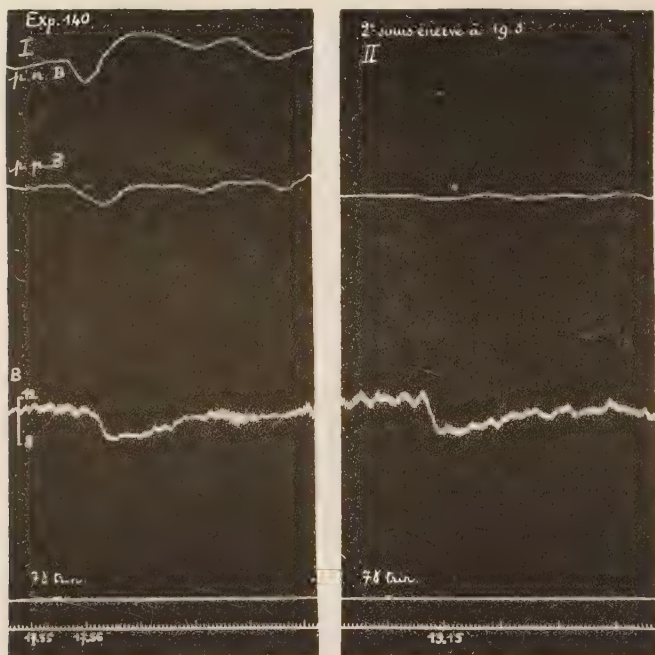


Fig. 43

Chien perfuseur A, 31 kg.; Chien B dont la patte est perfusée, 27,5 kg.; chloralosés; les vagues de B ont été sectionnés, son sinus droit énérvé. De haut en bas : volumes de la patte normale de B, de la patte perfusée de B, pression carotidienne de B. Injections dans la saphène de 7 gamma de trinitrine par kg. : à 17 h. 55 avant l'énervation du second sinus ; à 19 h. 14, après son énérvation.

le contenu d'une ampoule de nitrite d'amyle, et la quantité de substance susceptible d'atteindre les centres est trop minime pour qu'une telle stimulation centrale s'effectue ; la même remarque s'applique à l'hypothèse d'une altération chimique du sang avec excitation « asphyxique » des centres vasoconstricteurs. Il convient, selon nous, d'expliquer la persistance des réactions circulatoires périphériques après énérvation des zones baro-sensibles principales, par

l'intervention de réflexes accessoires entrevus par Heymans en 1929, et sur lesquels d'importantes données ont été acquises plus récemment. On sait qu'il s'agit de réflexes mé-

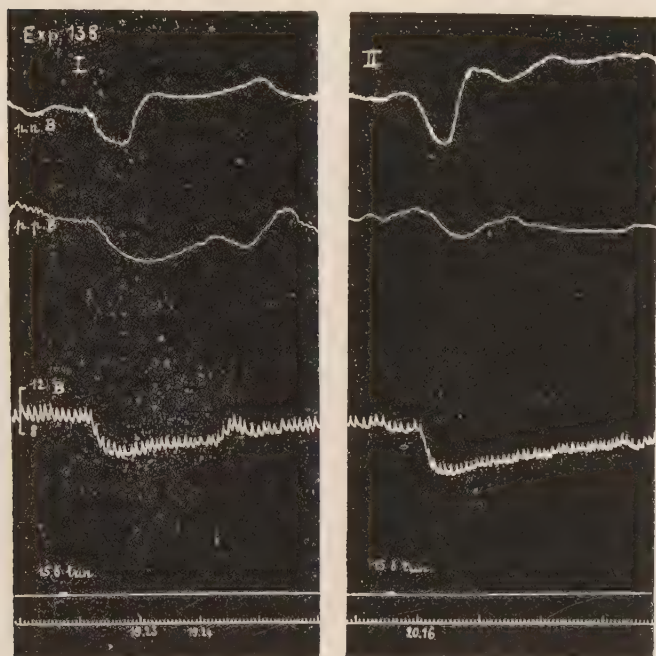


Fig. 44

Chien perfuseur A, 23 kg. ; Chien B dont la patte est perfusée ; 25 kg. ; chloralosés ; les vagues de B ont été sectionnés, son sinus droit énérvé. De haut en bas : volumes de la patte normale de B, de la patte perfusée de B, pression carotidienne de B. Injections dans la saphène de 15 gamma de trinitrine par kg. à 19 h. 21, avant l'énervation du second sinus ; à 20 h. 16, après son énérvation.

dullaires dont le point de départ fut situé, par ce physiologiste et ses élèves, dans le territoire mésentérico-intestinal et aussi dans le segment aortique compris entre l'aorte thoracique inférieure et l'origine des artères cœliaque et mésentérique [82], [83], [84], [85]. Des réflexes analogues partant des artères pulmonaires ont été également décrits par Schwiegk [167].

Les réponses positives que nous avons enregistrées montrent que ces réflexes peuvent être suscités par des altérations peu marquées de la pression sanguine générale. car, avec les doses employées par nous, l'hypotension n'était parfois qu'assez faible. La sensibilité des mécanismes correcteurs paraît devoir être soulignée.

Que nous ayons cependant noté dans certaines expériences des réponses négatives à cet égard, même lorsqu'il subsistait un sinus nerveusement intact (pattes irriguées satisfaisant au contrôle de leur réactivité), cela peut tenir vraisemblablement à ce qu'avec des agressions aussi ménagées, nous nous tenions, pour ainsi parler, à la limite de la sensibilité des réflexes vasoconstricteurs, les conditions de tels essais étant par surcroît complexes. La réaction qui nous occupe eût été plus régulièrement observée si nous eussions déterminé des hypotensions plus accusées, analogues à celles que l'on provoque par soustraction d'une partie de la masse sanguine. Encore Heymans et ses collaborateurs, qui ont réalisé ainsi par saignée l'hypotension voulue, ont-ils noté que, chez le chien privé de ses nerfs cardio-aortiques et sino-carotidiens, les réactions sont en général moins vives et moins intenses que les réactions vasodilatatrices provoquées par une augmentation de la pression artérielle.

Dans leurs expériences qui consistaient à perfuser chez des chiens la rate ou le rein dont les connexions nerveuses étaient maintenues, Pilcher et Sollmann [148] avaient noté que l'injection de trinitrine ou de nitrite de sodium, ou l'administration de nitrite d'amyle par inhalation, déterminaient une vasoconstriction des organes irrigués. Ils mirent en cause une excitation du centre vasomoteur, probablement secondaire à l'hypotension produite et à l'anémie cérébrale. On peut remarquer que, dans leurs expériences où la pression générale était pourtant fortement réduite, et toujours à peu près dans la même mesure, et où les mécanismes cardio-aortiques et sinusiens demeuraient intacts, la vasoconstriction splénique ou rénale ne s'est pas produite à tout coup, qu'elle a varié considérablement d'intensité d'une expérience à l'autre et qu'elle ne s'est manifestée parfois au maximum que quand la pression somatique revenait à son niveau initial.

En résumé, et à l'aide de deux méthodes concurrem-

ment mises en œuvre (pléthysmographie et technique de Nolf), il nous a été donné, dans la plupart de nos expériences, de constater que l'injection dans la circulation générale de trinitrine, de nitrite et de nitrate d'amyle, de nitrite et de nitrate d'éthyle était suivie d'une vasoconstriction périphérique (patte postérieure nerveusement intacte) correctrice de l'hypotension produite. Même après exclusion des réflexes cardio-aortiques et sino-carotidiens, cette réaction s'est fréquemment laissé saisir en témoignant de la sensibilité des mécanismes accessoires, que suffit à déclencher une faible hypotension somatique. Ayant pour effet commun de provoquer cette dernière, les diverses substances étudiées se sont comportées pareillement.

CONCLUSIONS

Nous avons pu donc faire au cours de ces recherches les constatations suivantes :

1° La pléthysmographie des muqueuses nasales, chez le chien, ne permet pas seulement la mise en évidence d'effets vasomoteurs ; elle se prête particulièrement à l'étude des substances possédant une action vasculaire, les modifications de volume pouvant être très accusées sans que soit affectée la pression sanguine, même après des enregistrements répétés. Cette sensibilité de la méthode, et la régularité des réponses obtenues, également propice à des comparaisons presque quantitatives, ont été montrées par nos expériences préliminaires portant sur la trinitrine.

2° Injectée à dose minime dans une carotide, la trinitrine détermine une vasodilatation si brusque et si marquée qu'une action directe, sans réduction préalable, paraît pouvoir être attribuée à cet ester nitrique.

3° Il a été vérifié d'une nouvelle manière que l'action de la trinitrine est périphérique, en s'assurant de sa persistance au niveau des muqueuses nasales appartenant à une tête mise, après destruction des centres, en dérivation sur la circulation carotido-jugulaire d'un chien perfuseur.

4° L'inscription du volume des muqueuses nasales, et parfois aussi de la patte postérieure, a fait ressortir la très grande différence de pouvoir vasodilatateur qui distingua

le nitrite de sodium du nitrite d'amyle et de la trinitrine. Entre ces deux dernières substances, plus comparables du fait de leur commune fonction ester, l'opposition est également manifeste et, là aussi, la molécule même de trinitrine paraît exercer une action directe. D'autre part, de telles expériences conduisent, malgré les données classiques, à reconnaître une semblable activité aux nitrites d'amyle et d'éthyle. Enfin le nitrate d'amyle en injection locale n'a pratiquement pas déterminé de vasodilatation nasale, tandis que son effet sur les vaisseaux de la patte a été assez voisin de celui du nitrite et que les deux esters injectés dans une saphène ont fourni des réponses identiques. Il en fut de même, sauf avec ce dernier mode d'appréciation, pour le nitrate et le nitrite d'éthyle.

Le caractère hypothétique des explications envisagées pour ces résultats fait voir l'intérêt d'une étude plus approfondie et plus systématique des facteurs qui peuvent conditionner l'activité des composés de ce groupe.

5° Au cours d'une alcalose expérimentalement provoquée, l'action hypotensive de la trinitrine est généralement diminuée ; elle est au contraire favorisée par l'acidose. L'effet dilatateur de cette substance sur les vaisseaux des fosses nasales est d'ordinaire semblablement accentué lorsque, par injection intra-carotidienne d'acide dilué, on acidifie le sang qui leur parvient ; les expériences inverses, avec alcalinisation de ce même sang, n'ont pas fourni de résultats nets. Cette influence de l'acidose et de l'alcalose est à rapprocher de celle que l'on a observée sur certains effets inhibiteurs de l'adrénaline.

6° Injectés dans une veine mésentérique, la trinitrine et le nitrite d'amyle sont fixés ou détruits pendant la traversée du foie, tandis que le nitrite de sodium paraît échapper, dans une notable mesure, à un tel processus.

7° La trinitrine et le nitrate d'amyle sont, comme les nitrites minéraux et organiques antérieurement envisagés, des excitants chimiques des sinus carotidiens. Au point de vue circulatoire, ils suscitent, lors de leur injection dans une carotide à sinus nerveusement intact, une brève hypertension artérielle et une vasoconstriction réflexe. Celle-ci fut notée en confrontant la pression récurrente de pattes postérieures dont les connexions nerveuses avaient été respectées et celle de pattes énervées.

8° A l'aide de cette même méthode et en effectuant d'autre part des pléthysmographies de pattes postérieures normales et de pattes irriguées par un chien perfuseur, on a vérifié que l'hypotension provoquée par la trinitrine, les nitrites d'amyle et d'éthyle, et par les nitrates correspondants, s'accompagne d'une vasoconstriction réflexe et que celle-ci subsiste parfois après énérvation des zones cardio-aortiques et sino-carotidiennes, du fait de l'intervention, même pour de faibles baisses de la pression, des zones baro-sensibles accessoires.

(Laboratoire de Physiologie pathologique de l'Ecole pratique des Hautes Etudes).

APPENDICE

LA PLÉTHYSMOGRAPHIE DE LA MUQUEUSE NASALE

La très riche vascularisation de la muqueuse des fosses nasales la fait convenir particulièrement à l'étude des réactions vasomotrices périphériques, et les modifications circulatoires s'effectuant dans cette région peuvent être constatées de diverses manières. C'est ainsi que l'enregistrement, à l'aide de couples thermo-électriques, des variations de température de la muqueuse fut pratiquée par Mudd et ses collaborateurs [139] pour dépister la constriction ou la dilatation des vaisseaux. Une autre méthode consiste à apprécier la résistance opposée par les fosses nasales au passage d'un courant d'air (Tatum [175], Fox [50], Walton et Kehr [187], [188], ou d'un courant liquide (Copeland [27]), et à en déduire le degré de turgescence ou de rétraction de la muqueuse (1). Mais le mode opératoire le plus aisé à mettre en œuvre, du moins chez le chien, tire parti de la possibilité de transformer les fosses nasales en une cavité close, reliée à un dispositif inscripteur. Il va de soi qu'avec un tambour de Marey du modèle habituel, on aura une ascension du levier lorsque la vasodilatation nasale réduira le volume de la cavité, et un abaissement s'il se produit une vasoconstriction.

(1) Walton et Kehr, qui étudiaient précisément chez l'homme, à l'aide de la méthode de Tatum, l'action des nitrites sur la muqueuse nasale, ont pu noter la sensibilité des réponses vasculaires, lors de l'application de trinitrine sur la peau ; une vasodilatation importante précédait toute hypotension et même tout phénomène subjectif.

Dans la plupart des publications étrangères, cette méthode ingénieuse est attribuée à Tschalussow [183], [48] ; elle lui servit à étudier, entre autres points, l'innervation des vaisseaux irriguant la muqueuse. En réalité, elle est due à François-Franck [53] et Hallion [68] qui l'utilisèrent pour plusieurs recherches. La méthode consistait à fermer, par un tampon d'ouate huilée, l'orifice postérieur des fosses nasales et à mettre celles-ci en communication avec un tambour de Marey par un tube de caoutchouc introduit dans une narine (1).

Le mode opératoire décrit par Tschalussow fut l'objet des critiques de Mendenhall [136] qui décrivit un appareil assurant, malgré les mouvements respiratoires et de déglutition, l'immobilisation du tampon obturateur et souligna la sensibilité (2) de la méthode, dont il fit usage avec Martin [129] pour étudier la vaso-dilatation nasale provoquée par des excitations sensibles appropriées. Le dispositif de Tschalussow fut également employé par Reid Hunt [92] au cours de recherches portant surtout sur l'acétylcholine, par Benjamins [7] pour étudier la vascularisation du nez chez le lapin, par Tse King et Club Young Pak [184] considérant l'action de l'éphédrine sur la muqueuse, et par Sternberg [173] qui envisageait diverses influences mécaniques, nerveuses et pharmacologiques (3). Jackson [95] réalisa une instrumentation spéciale pour enregistrer pareillement les effets de l'adrénaline, de l'éphédrine, de la β -tétrahydroxynaphtylamine, de la pituitrine, des sels de baryum et de certains anesthésiques.

Ayant mis en œuvre avec R. Gayet, dans ses recherches sur l'asphyxie [12], [13], la technique de François-Franck et L. Hallion, L. Binet fut conduit à signaler ses avantages ; il l'exposa en collaboration avec Arnaudet [14] et donna les graphiques obtenus par excitation du vago-sympathique et par administration de substances vasomotrices (nitrite d'amyle, adrénaline, éphédrine, ergotamine,

(1) François-Franck indique aussi la perforation, moins commode, de l'os propre du nez, les narines étant obturées.

(2) « L'idée d'employer la cavité nasale pour la pléthysmographie a une grande valeur, c'est là certainement le test le plus sensible que nous possédions pour une réponse vasomotrice » (Mendenhall).

(3) D'après Carrari [25], la méthode utilisée par cet auteur ne viendrait pas chez le chien.

principe constricteur du genêt). Cette description de la technique fut reproduite par Manciola [123] qui a effectué pour sa part des mesures de température (thermocouples).

Avec quelques modifications, la méthode de Tschalussow servit à Undritz [185] pour l'étude des réflexes vasomoteurs de la muqueuse.

Plus récemment, ce fut à la méthode de François-Franck et Hallion que fit appel Huyghebaert [93] pour comparer l'action sur la muqueuse nasale de l'adrénaline, de l'éphédrine, du sympathol, de la β -tétrahydroxynaphtylamine, de l'ergotamine d'une part, et d'autre part, de l'histamine et de l'acétylcholine.

A l'instigation de L. Hallion, nous avons nous-même pratiqué à maintes reprises la pléthysmographie des fosses nasales. Nous croyons utile de la décrire également en mentionnant quelques détails complémentaires susceptibles de faciliter l'emploi de cette intéressante technique.

Mode opératoire. — Le chien (1) anesthésié (au chloralose dans nos essais) est allongé sur le dos, le museau maintenu dans l'axe du cou par un lien entourant la mâchoire supérieure et le nez, puis une canule trachéale est mise en place. On introduit dans une narine une sonde constituée par un fil de fer de faible calibre plié en deux et tressé de telle façon qu'il se termine par une boucle de 1 mm. environ ; l'extrémité de cette sonde, moyennement rigide, est un peu incurvée pour qu'elle tende à s'appliquer, en parcourant le canal ventral, dans l'angle formé par la cloison et le palais. On pousse la sonde avec précaution, en modifiant légèrement son orientation si quelque résistance est rencontrée. Lorsqu'elle a atteint la fosse gutturale, on passe dans la boucle un fil de lin résistant, auquel un tampon de coton, imbibé d'une solution visqueuse (de gomme

(1) Nous n'avons pas eu l'occasion de noter que l'âge des animaux doit être pris en considération ; il y a lieu par contre d'éliminer les chiens dont l'état physiologique est manifestement précaire, et ceux qui présentent d'emblée une hypersécrétion nasale. Peut-être des recherches systématiques faites en administrant la même dose d'une substance vasomotrice à des animaux d'âge différent, conduiraient-elles à enregistrer des réponses plus marquées chez les adultes et à l'expliquer par la constatation de Kritch [106] chez l'homme d'une évolution de la muqueuse nasale. Une influence de l'état sexuel du sujet ne nous est pas non plus apparue.

arabique) est attaché en son milieu. La grosseur de ce tampon aura été choisie en tenant compte de la dimension, variable suivant les animaux, de la cavité à combler. La sonde étant retirée lentement, en entraînant le fil, amène le tampon dans la loge osseuse et on l'y bloque solidement en associant une pression au doigt à des tractions successives et assez énergiques du fil. De cette manière, l'orifice postérieur des fosses nasales est obturé plus sûrement que par la simple introduction manuelle d'un tampon dans la cavité, même avec l'adjonction d'un dispositif d'immobilisation. On peut faire pénétrer le tampon assez profondément pour supprimer toute communication entre les deux fosses nasales de telle sorte que chaque muqueuse réponde séparément ; nous avons donné des exemples d'expériences ainsi conduites (1).

Un tube de caoutchouc, de diamètre un peu supérieur à celui de l'orifice nasal, est inséré dans chaque narine, et enfoncé autant que le permet l'extensibilité du conduit ; plutôt que de le faire pénétrer avec une pince hémostatique, retirée ensuite, nous préférons enduire le tube de vaseline ou de lanoline afin d'éviter tout traumatisme. Pour appliquer les ailes du nez contre les tubes, il est loisible d'y fixer des épingles droites et d'enrouler autour de celles-ci des fils fortement serrés ; on peut aussi luter l'orifice des narines avec du coton vaseliné ou enduit d'un lubrifiant de consistance convenable, soit encore disposer un lien circulaire, fixé aux canines. Surtout chez les chiens de grande taille et lorsque la vasodilatation nasale est brusque, les canaux de Stenson, qui débouchent au voisinage des incisives, laissent passer l'air ; il est prudent, pour éviter toujours cette fuite, de recouvrir d'une couche de collodion la partie antérieure du palais. Afin que la lumière des tubes ne soit pas obstruée continuellement par une sécrétion nasale accrue pendant l'expérience, on redresse la

(1) Lorsque, malgré les précautions prises, on constate, après l'extraction de la sonde, un saignement de la muqueuse, on procède de la façon suivante au lavage de la cavité nasale ; le tampon étant seulement placé sous le voile du palais, on injecte dans la narine intacte de l'eau physiologique qui s'écoule par l'autre narine en chassant le sang. Il est d'ailleurs à noter qu'une légère hémorragie ne compromet pas nécessairement les expériences ; nous avons au contraire maintes fois observé que les réponses de la narine lésée témoignaient d'une grande sensibilité.

tête du chien, en donnant aux tubes une position verticale (1).

Après s'être assuré, de la manière habituelle, de l'étanchéité du système, on recherche si les fosses nasales sont séparées, auquel cas il peut convenir de relier chacune d'elles à un tambour distinct ; si elles communiquent, on n'effectue qu'une seule inscription, soit que l'on obture une des sondes, soit qu'on les relie toutes deux à un même tambour, ce qui vaut mieux. On place sur le trajet du ou des tubes une dérivation qui est fermée pendant les enregistrements et qui permet de rétablir, s'il y a lieu, une pression normale dans l'espace clos réalisé.

Le tracé dessine une ligne droite ou, plus fréquemment de petites oscillations correspondant aux pulsations cardiaques, et qui peuvent s'accompagner d'ondes du second ordre, d'origine respiratoire ; la constatation du « pouls nasal » est, en général, un signe de sensibilité du dispositif. Nous avons pris pour règle de vérifier, avant toute expérience, que la compression des jugulaires déterminait une vasodilatation nasale passive et qu'inversement une vasoconstriction manifeste mais brève était produite par l'injection intra-veineuse de 0,5 gamma d'adrénaline par kg., dose n'affectant la pression que très peu, et de façon passagère.

La pression artérielle, prise dans une fémorale et non dans une carotide pour ne pas réduire la circulation céphalique, sera toujours enregistrée lors de telles expériences afin que les modifications actives du tonus vasculaire local ne soient pas confondues avec les variations passives de volume, liées à celles de la pression générale. Certains auteurs ont attribué à la circulation nasale une tendance marquée à de semblables entraînements passifs, tandis que d'autres ont émis une opinion contraire. En fait, nous n'avons rien observé de particulier à cet égard et l'on remarque surtout la possibilité d'obtenir, dans bien des cas, de fortes réponses vasomotrices sans que la pression artérielle soit touchée.

(1) Avec certains animaux présentant une hypersécrétion considérable, on peut toutefois poursuivre les essais en donnant à la tête une position très déclive et en disposant à l'extrémité des sondes nasales des tubes en Y ; munie d'un bouchon, la branche inférieure permet au mucus de s'y rassembler.

La grande sensibilité de la pléthysmographie de la muqueuse nasale et la simplicité de la technique requise, devraient, selon nous, être mises davantage à profit, pour l'étude physiologique des substances possédant des propriétés vasomotrices.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALDERSBERG D. et A. PERUTZ. — Experimentelle Untersuchungen über den Wasserhaushalt der Haut mittels der Quaddelprobe. II. Einfluss von lokal auf die Haut applizierten und von Blut aus wirkenden Stoffen auf die Resorption der intrakutanen Kochsalzquaddel. (Arch. exp. Path. Pharm., 1930, t. 151, p. 129-145).
2. AMEZ-DROZ. — Etudes sur le nitrite d'amyle. (Arch. de Physiol. norm. et pathol., 1873, t. 5, p. 467-504).
3. AMSLER C. et E.P. PICK. — Pharmakologische Studien am isolierten Splanknikusgefäßgebiet des Frosches (Arch. exp. Path. Pharm., 1920, t. 85, p. 61-90).
4. ATKINSON G.A. — The pharmacology of the nitrites and nitroglycerine. (Journ. of Anat. and Physiol., 1888, t. 22, p. 225-239 et 351-371).
5. BARLOW O.W. — The influence of sodium nitrite, peptone and pilocarpine on the external secretion of the pancreas. A correlation of the general and splanchnic vascular changes with the increase pancreatic secretion rate. (Amer. J. Physiol., 1927, t. 81, p. 189-196).
6. BAYLISS W.M. — Note on the supposed existence of the vasoconstrictor fibres in the chorda tympani nerve. (J. of Physiol., 1905, t. 37, p. 256-263).
7. BENJAMINS C.E. — Expériences sur la pression nasale du lapin et ses rapports avec les vaisseaux sanguins du nez. (Arch. néerl. Physiol. homme et animaux, 1917, t. 1, p. 704-714).
8. BERGER O. — Zur physiologischen und therapeutischen Würdigung des Amylnitrits. (Allg. med. Zentralz., 1874, p. 1128 : 47 Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte in Breslau 19 Sept. 1874).
9. BERNHEIM F. — Über die Wirkung des salpetrigsauren Amyloxids. (Pflüger's Archiv, 1874, t. 8, p. 253-257).
- 9 bis. BERTONI G. — Di tre nuovi eteri nitrosi. (Gazz. chim. applic., 1877, t. 16, p. 515-522).
10. BIEDL A. et M. REINER. — Studien über Hirncirculation und Hirnödem. II Zur Frage der Innervation der Hirngefäße. (Pflüger's Archiv, 1900, t. 79, p. 158-193).
11. BIETER R.N. et A.D. HIRSCHFELDER. — The effect of sodium benzoate and sodium hippurate, and other drugs upon the glomerular circulation in the frog. (Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1922, t. 19, p. 352-353).

12. BINET L. et R. GAYET — Etude de l'asphyxie sur les centres vaso-moteurs par la méthode de la tête perfusée. Résultats. (C.R. Soc. Biol., 1929, t. 100, p. 180-184).
13. BINET L. et R. GAYET. — Action de l'asphyxie sur les centres vaso-moteurs supérieurs: méthode de la tête perfusée. (Congrès international de Physiologie. Boston, Août 1929; Amer. J. Physiol. (Proc.), 1929, t. 90, p. 286).
14. BINET L. et A. ARNAUDET. — Sur la circulation sanguine des fosses nasales. Réactions vaso-motrices. (Presse médicale, 1929, 18 déc., p. 1637-1640).
15. BINZ C. — Über einige neue Wirkungen des Natriumnitrits. (Arch. exp. Path. Pharm., 1887, t. 13, p. 133-138).
16. BODO R. — The effects of the « heart tonics » and other drugs upon the heart tone and coronary circulation. (J. of Physiol., 1928, t. 64, p. 365-387).
17. BOTTAZZI Ph. — Contributi alla fisiologia dei tessuti di cellule muscolari (Firenze 1897, p. 66) (Cité d'après Cushny [31]).
18. BRADBURY B.J. — The Bradshaw lecture on some new vaso-dilators. (Lancet, 1895, 16 Nov., p. 1205-1213).
19. BRADFORD J.R. et P. DEAN. — The pulmonary circulation. (J. of Physiol., 1894, t. 16, p. 34-96).
20. BRUNTON T.L. — On the action of nitrite of amyl on the circulation. (J. of Anat. and Physiol., 1870-1871, t. 5, p. 92-101).
- 20 bis. BRUNTON L. et J.S. BOKENHAM. — (St Bartholomew's Hospital Reporter, 1892, t. 28, p. 281) : cité par Merck's Wissenschaft. Abhandl. n° 38 : Nitrite und Nitroverbindungen).
21. BURGET G.E. et M.E. VISSCHER. — Variations of the pH of the blood and the response of the vascular system to adrenalin (Amer. J. Physiol., 1927, t. 81, p. 113-123).
22. BURTON-OPITZ R. et H.F. WOLF. — The changes in the venous bloodflow on administration of amyl nitrite. (J. of exp. Med., 1910, t. 12, p. 278-281).
23. BURTON-OPITZ R. — The vascularity of the liver. — IX The influence of inhalations of Amyl nitrite upon the arterial inflow. (Quart. J. Physiol., 1912, t. 5, p. 325-328).
24. CARRIER E.B. — Studies on the physiology of capillaries. V. The reaction of the human skin capillaries to drugs and other stimuli. (Amer. J. Physiol., 1922, t. 61, p. 528-547).
25. CARRARI G.S. — Sulle presunte variazioni pletismografiche della mucosa nasale. (Valsalva Jg, 1927, t. 3, p. 393-408) (in Zbl. Hals-Heilkunde, 1928, t. 11, p. 509).
26. CASH J. Th. et W.R. DUNSTAN. — The physiological action of the nitrites of the paraffin series, considered in connection with their chemical constitution. (Phil. Trans. Roy. Soc., 1893, t. 184, p. 505-516).
27. COPELAND A.J. — A method for investigating the condition of the nasal mucous membrane. (J. of Physiol. (Proc.), 1924, t. 59, p. II-IV).
28. COW D. — Some reactions of surviving arteries. (J. of Physiol., 1911, t. 42, p. 125-143).

29. CRANDALL L.A., O.L. LEAKE, A.S. LOEWENHAART et C.V. MUEHLBERGER. — The rate of disappearance of glycerylnitrate from the blood stream after intravenous injection. (*Amer. J. Physiol. (Proc.)*, 1929, t. 90, p. 319-320).
30. CRANDALL L.A. — Fate of glyceryltrinitrate in tolerant and non-tolerant animal. (*J. of Pharmacology*, 1933, t. 48, p. 127-140).
31. CUSHNY A.R. — Die Nitritgruppe. (Heffter's Handbuch d. exp. Pharmakologie, 1923, t. 1, p. 833-859).
32. DAUTREBANDE L. — L'action hypertensive réflexe du nitrite d'amyle (*Arch. int. Pharmacodynam. Thér.*, 1932, t. 42, p. 247-267).
33. DENSHAM Ben. — The adjuvant action of the lactate ion on the vasodilator effect of sodium nitrite. (*J. of Physiol.*, 1927, t. 63, p. 175-179).
34. DIRNER Z. — Pharmakologische Untersuchungen an überlebenden Froschlungen. (*Arch. exp. Path. Pharm.*, 1929, t. 146, p. 232-248).
35. DIXON W.E. — A manual of pharmacology. (Arnold, édit., Londres, 1913, p. 193-199).
36. DIXON W.E. — Cité par Cushny (31).
37. DOSSIN F. — Contribution à l'étude expérimentale de la médication hypotensive. (*Arch. int. Pharmacodynam. Thér.*, 1912, t. 21, p. 425-465).
38. DOUGLAS B. — Restriction of rate of flow and interchange in capillaries by vasoconstrictor drugs. I. Prevention of absorption of injurious substances by local pressor drug action. (*J. Amer. Med. Assoc.*, 1924, t. 82, p. 381-384).
39. DOUGLAS B. — Action empêchante de l'adrénaline et de quelques autres agents vasomoteurs sur l'absorption par les muqueuses. (*C.R. Soc. Biol.*, 1925, t. 92, p. 265-266).
40. DUGAU P. — Recherches critiques et expérimentales sur le nitrite d'amyle. (Thèse Médecine Paris 1879).
41. DURDUFI G.N. — Ueber gefässerweiternde Mittel. (*Arch. exp. Path. Pharm.*, 1899, t. 43, p. 121-129).
42. EDMUNDS Ch.W. — Effets of vasomotor depressants upon the volume of the liver. (*J. of Pharmacology*, 1921, t. 18, p. 155-163).
43. ETTINGER G.H. — An investigation of the conditions of the pulmonary circulation in the guinea-pig. (*Quart. J. exp. Physiol.*, 1931, t. 21, p. 56-81).
44. FILEHNE W. — Über den Einfluss des Amylnitrits auf Gefästonus und Herzschlag. (*Pflüger's Archiv*, 1874, t. 9, p. 470-491).
45. FILEHNE W. — Die Wirkungen des Amylnitrits. (*Archiv f. Anat. Physiol.*, 1879, p. 385-415).
46. FOA C. — Ricerche sul tono vasale. (*Arch. di scienze biol.*, 1921, t. 2, p. 10-22).
47. FOA C. — Sur la physiologie du centre vasomoteur bulbaire. (*Arch. intern. Physiol.*, 1922, t. 17, p. 229-259).
48. FOFANOW L.C. et M.A. TSCHALUSSOW. — Über die Beziehungen des N. Depressor zu den vasomotrischen Zentren. (*Pflüger's Archiv*, 1913, t. 151, p. 543-582).

49. FORST A.W. — Akute Nitritvergiftung durch Bismuthum subnitricum. (Heffter's Handbuch d. exp. Pharmakologie, 1935, t. 3, 4^e partie, p. 2374-2387).
50. FOX N. — Effect of camphor, eucalyptol and menthol on vascular state of mucous membrane. (Arch. otolaryngology, 1927, t. 6, p. 112-122).
51. FRANÇOIS-FRANCK Ch.A. — Sur l'action vasculaire comparée des anesthésiques et du nitrite d'amyle. (C.R. Soc. Biol., 1879, t. 31, p. 137-139).
52. FRANÇOIS-FRANCK Ch.A. — Le nitrite d'amyle ; leçons de 1891-92 sur les applications de la physiologie à la toxicologie (Cours du Collège de France, 1904, p. 381-385).
53. FRANÇOIS-FRANCK Ch.A. — Titres et travaux scientifiques, (1894, p. 123-124).
54. FRANÇOIS-FRANCK Ch.A. — Application des procédés photographiques à l'étude des variations actives du calibre des vaisseaux mésentériques, sanguins et chylifères. (C.R. Soc. Biol., 1903, t. 55, p. 857-859).
55. FRANÇOIS-FRANCK Ch.A. — Effet vasodilatateur du nitrite d'amyle sur les vaisseaux de l'écorce cérébrale et sur les vaisseaux du myocarde. (C.R. Soc. Biol., 1903, t. 55, p. 1450).
56. FROHLICH A. et O. LOEWI. — Untersuchungen zur Physiologie und Pharmakologie der autonomen Nervensystems. I. Mitteilung über die Wirkung der Nitrite und des Atropins. (Arch. exp. Path. Pharm., 1908, t. 59, p. 34-56).
57. FRÖHLICH A. et O. LOEWI. — Über vasoconstrictorische Fasern in der Chorda tympani. (Arch. exp. Path. Pharm., 1903, t. 59, p. 64-70).
58. FROHLICH A. et S. MORITA. — Pharmakologische Untersuchungen an den vasomotorischen Zentren für das Splanchnikusgefäßgebiet des Frosches (Arch. exp. Path. Pharm., 1915, t. 78, p. 277-316).
59. GAMGEE A. — (Phil. Trans. Roy. Soc., 1868, p. 589).
60. GÄRTNER G. et J. WAGNER. — Über den Hirnkreislauf (vorläufige Mitteilung). (Wiener med. Wochenschr., 1887, p. 641-642).
61. GASPEY O. — Über den Einfluss des Amylnitrits auf die Weite der Gefäße in gesunden und kranken Geweben. (Virchows Archiv, 1879, t. 75, p. 301-316).
62. GAYET R., Th. GAYET et M. GUILLAUMIE. — Actions vasomotrices de l'adrénaline sur les muscles. Processus périphérique vasoconstricteur et processus central vasodilatateur. (C.R. Soc. Biol., 1927, t. 97, p. 1145-1147).
63. GAYET R. et M. GUILLAUMIE. — Dispositif pour l'exploration de la glande sous-maxillaire. (Ann. de Physiol., 1933, t. 9, p. 739-74) ; (C.R. Assoc. Physiol. Liège, 1933, p. 236-237).
64. GAYET R., Th. GAYET et D. QUIVY. — Sur les réactions vasodilatatrices du muscle à l'adrénaline et leur processus déterminant. (C.R. Soc. Biol., 1933, t. 94, p. 619-624).
65. GRANT S.B., S. MUDD et A. GOLDMAN. — A further experimental study on excitation of infections of the throat. (J. exp. Med., 1920, t. 22, p. 87-112).

66. GUTHRIE. — Contributions to the knowledge of the amyl group. (J. chem. Soc., 1859, t. 12, p. 245-252).
67. HAASE. — Zur Wirkungsweise von Nitrit-und Nitroverbindungen. (Diss. Hamburg, 1938).
68. HALLION L. — Pléthysmographie (in *Traité de Physique Biologique de d'Arsonval, Gariel, Chauveau et Marey*, 1901, t. 1, p. 414).
69. HAMILTON W.F. — Some mechanisms involved in the regulation of the circulation. (Amer. J. Physiol., 1932, t. 102, p. 551-558).
70. HARDEMAN D.R. — Studies in volume changes of the pancreas. (Amer. J. Physiol., 1930, t. 93, p. 463-467).
71. HATTORI H. — The action of various pharmaceutical agents on the vessels of the bovine thyroid. (Folia endocrin. japon. (en alld), 1936, t. II, p. 62-63).
72. HAY M. — The chemical nature and physiological action of nitroglycerine (Practitioner, 1883, t. 30, p. 422-433).
73. HERMANN H. — Le tonus vaso-moteur périphérique. (Ann. de Physiol., 1939, t. 15, p. 509-620); (C.R. Assoc. Physiol., Marseille, 1939, p. 71-182).
74. HERMANN R.F., C.D. LEAKE, A.S. LOEWENHART et C.W. MUEHLBERGER. — The relation between the rate of alkaline hydrolysis of certain nitric acid esters and their power to lower the blood pressure. (J. of Pharmacology (Proc.), 1926, t. 27, p. 259).
75. HEYMANS C. et P. REGNIERS. — Dispositif pour l'étude simultanée des actions vasculaire, vasomotrice et pupillaire sur la tête isolée du lapin. (C.R. Soc. Biol., 1924, t. 90, p. 89-92).
76. HEYMANS C. — Sur la régulation réflexe du tonus vasomoteur et de l'adrénalino-sécrétion en rapport avec la pression artérielle. (C.R. Soc. Biol., 1929, t. 100, p. 765-767).
77. HEYMANS C., J.J. BOUCKAERT et L. DAUTREBANDE. — Sinus carotidiens et réflexes respiratoires. Action réflexogène respiratoire et cardiaque des nitrites. (C.R. Soc. Biol., 1931, t. 106, p. 1279-1282).
78. HEYMANS C., J.J. BOUCKAERT et L. DAUTREBANDE. — Sur la régulation réflexe de la circulation par les nerfs vasosensibles du sinus carotidien. (Arch. int. Pharmacodynam. Thér., 1931, t. 40, p. 292-343).
79. HEYMANS C., J.J. BOUCKAERT et L. DAUTREBANDE. — Au sujet du mécanisme de la bradycardie provoquée par la nicotine, la lobéline, le cyanure, le sulfure de Na, les nitrites et la morphine, et de la bradycardie asphyxique. (Arch. int. Pharmacodynam. Thér., 1931, t. 41, p. 261-289).
80. HEYMANS C., J.J. BOUCKAERT, U. von EULER et L. DAUTREBANDE. — Sinus carotidiens et réflexes vasomoteurs ; au sujet de la sensibilité réflexogène des vaisseaux artériels aux excitants chimiques. (Arch. int. Pharmacodynam. Thér., 1932, t. 43, p. 86-110).
81. HEYMANS C., J.J. BOUCKAERT et H. HANDOVSKY. — Sensibilité des sinus carotidiens aux excitants chimiques et modifications réflexes du débit sanguin dans l'artère fémorale. (C.R. Soc. Biol., 1935, t. 119, p. 542-545).

82. HEYMANS C., J.J. BOUCKAERT, S. FABER et S.V. HSU. — Barosensibilité réflexogène mésentérique. Réflexes vasomoteurs médullaires. (C.R. Soc. Biol., 1936, t. 122, p. 115-119).
83. HEYMANS C., J.J. BOUCKAERT et M. WIERZUCHOWSKI. — Réflexes vasomoteurs médullaires d'origine barosensible. (C.R. Soc. Biol., 1936, t. 123, p. 286-292).
84. HEYMANS C. et J.J. BOUCKAERT. — Réflexes vasomoteurs médullaires d'origine barosensible. (C.R. Soc. Biol., 1936, t. 123, p. 986-989).
85. HEYMANS C., J.J. BOUCKAERT et M. WIERZUCHOWSKI. — Réflexes vasomoteurs médullaires d'origine vasculaire barosensible. (Arch. int. Pharmacodynam. Thé., 1937, t. 55, p. 233-255).
86. HIRSCHFELDER A.D., J.M. ARNISON, H. HOUDE, G.M. MERKERT et M.J. SCHAPIRO. — Effect of lead salts and of the nitrites upon the movements of the intestine. (Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1915, t. 12, p. 215-216).
87. HIRSCHFELDER A.D. — Effects of drugs upon the vessels of the pia mater and retina. (J. of Pharmacology (Proc.), 1915, t. 6, p. 597).
88. HOCHREIN H. et Ch.J. KELLER. — Beiträge zur Blutzirkulation im kleinen Kreislauf. II Über die Beeinflussung der mittleren Durchblutung und der Blütfullung der Lunge durch pharmakologische Mittel. (Arch. exp. Path. Pharm., 1932, t. 164, p. 552-564).
89. HUDIZAWA H. — Der Capillarendruck und der Einfluss des Amylnitrits auf denselben. (Ig. Zasschi (résumé allemand), 1936, t. 48, p. 237-280).
90. HUG E. — Facteurs qui conditionnent l'action hypotensive du nitrite de sodium chez le chien. (C.R. Soc. Biol., 1935, t. 118, p. 597-598).
91. HUIZINGA D. — Untersuchungen über die Innervation der Gefäße in der Schwimnhaut des Frosches. (Pflüger's Arch., 1875, t. 11, p. 207-221).
92. HUNT Reid. — Vasodilator reactions I. (Amer. J. Physiol., 1917-18, t. 45, p. 197-230).
93. HUYGHEBAERT E. — Actions pharmacologiques sur la vasomotricité de la muqueuse nasale. (C.R. Soc. Biol., 1935, t. 119, p. 541-542).
94. IMAI H. — The action of various substances on the vessels of the isolate perfused bone marrow. (Folia endocrin. japon. (en allemand), 1936, t. 12, p. 58).
95. JACKSON D.E. — The pharmacology of certain vasomotor reactions. (J. of Pharmacology (Proc.), 1927, t. 31, p. 220-221).
96. JACOB C. — Ein weiterer Beitrag zur Wirkung der Nitrite auf die Körpertemperatur des Kaninchens. (Arch. exp. Path. Pharm., 1913, t. 72, p. 129-152).
97. KATZ L.N., E. LINDNER, W. WEINSTEIN, D.T. ABRAMSON et K. JOCHIM. — Effet de diverses drogues sur la circulation coronaire du cœur isolé énérvé chez le chien ou le chat. (Arch. int. Pharmacodynam. Thé., 1938, t. 59, p. 399-415).
98. KOBERT R. — Über die Beeinflussung der periphären Gefäße

- durch pharmakologischen Agentien. (Arch. exp. Path. Pharm., 1886, t. 22, p. 77-107).
99. KOUNTZ W.B. — Studies in the coronary arteries of the human heart. (J. of Pharmacology, 1932, t. 45, p. 65-76).
 100. KRANTZ J.C., C.J. CARR et S.E. FORMAN. — Alkyl nitrites : I. — Pharmacological study of new series of aliphatic nitrites. (J. of Pharmacology, 1938, t. 64, p. 298-301).
 101. KRANTZ J.C., C.R. CARR et S.E. FORMAN. — Alkyl nitrites : II Pharmacology of 2 éthyl-n hexyl-1 nitrite (octyl nitrite). (J. of Pharmacology, 1938, t. 64, p. 302-313).
 102. KRANTZ J.C., C.J. CARR, S.E. FORMAN. — Pharmacology of high molecular weight alkyl nitrites. (Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1939, t. 42, p. 472-474).
 103. KRANTZ J.C., C.J. CARR, S.E. FORMAN et F.W. ELLIS. — Alkyl nitrites : pharmacological study of new series of organic nitrates. (J. of Pharmacology, 1939, t. 67, p. 187-190).
 104. KRANTZ J.C., C.J. CARR, S.E. FORMAN et F.W. ELLIS. — Alkyl nitrites : pharmacology of isomannyl dinitrate. (J. of Pharmacology, 1939, t. 67, p. 191-200).
 - 104 bis. KRANTZ J.C., C.J. CARR, S.E. FORMAN et CONE. — (J. of Pharmacology, 1940, t. 70, p. 323) ; (d'après Ber. ges. Physiol., 1941, t. 126, p. 212).
 105. KRAUSS E. — Die Wirkung der Nitrite auf die Körpertemperatur des normalen und des durch Gehirnreizung hyperthermisch gemachten Kaninchens. (Arch. exp. Path. Pharm., 1913, t. 72, p. 97-128).
 106. KRITCH N. — Evolution de la muqueuse nasale avec l'âge. (C.R. Soc. Biol., 1929, t. 100, p. 640-642).
 107. LEAKE, C.D., KAMMER A. et J.B. HITZ. — Quantitative measurements on the dilatation of pial blood vessels after the administration of nitrites in dogs. (J. of Pharmacology, 1929, t. 35, p. 143-146).
 108. LEECH D.J. — The Cronian lectures on the pharmacological action and therapeutic uses of the nitrites and allied compounds. (Brit. Med. Journ., 1893, t. 1, p. 1305-1312 ; t. 2, p. 4-8, 56-58, 108-113, 169-74).
 109. LEECH D.J. — Pharmacological action and therapeutic uses of the nitrites and allied compounds. (Lancet, 1893, N° 3643, p. 1499-1505 ; N° 3644, p. 3-6 ; N° 3645, p. 76-79 ; N° 3646, p. 123-127 ; N° 3647, p. 177-181).
 110. LÉVY J. — Essais et dosages physiologiques des substances médicamenteuses. (Masson 1930, p. 124-127).
 111. LIEB C.C. et J.E. Mc WORTHER. — Action of drugs on the isolated gallbladder. (J. of Pharmacology, 1915-16, t. 7, p. 83-98).
 112. LOEB O. — Ueber die Beeinflussung des Koronarkreislaufs durch einige Gifte. (Arch. exp. Path. Pharm., 1904, t. 51, p. 64-83).
 113. LOEW O. — Ein natürliches System der Giftwirkungen (München 1893) (cité d'après Cushny [31]).
 114. LOHR H. — Untersuchungen zur Physiologie und Pharmakologie der Lunge. (Z. ges. exp. Med., 1924, t. 39, p. 67-130).
 115. LOVE G.R., M.Mc GUIGAN et WILEY. — The action of nitrites

- upon pulmonary circulation. II. Sodium and amyl nitrite. (J. Labor and clin. Med., 1925, t. 10, p. 885-891).
116. Mc BRIDE and KEMPTER. — (The Chicago J. of nervous and mental Diseases, 1875, p. 177).
 117. Mc DOWALL R.J.S. — The action of amyl nitrite on the pulmonary circulation. (Quart. J. exp. Phys., 1933, t. 13, p. 105-114).
 118. MACHT D.J. — The action of drugs on the isolated pulmonary artery. (J. of Pharmacology, 1914-15, t. 6, p. 13-37).
 119. MACHT D.J. — On the pharmacology of the ureter. I. Action of nitrates and nitrites. (J. of Pharmacology, 1916-17, t. 9, p. 427-430).
 120. Mc LAUGHLIN A.R. — The role of the liver in controlling the distribution of blood. (J. of Pharmacology, 1928, t. 34, p. 147-168).
 121. MALMÉJAC J. — Les régulations vasculaires locales. (Ann. de Physiol., 1939, t. 15, p. 621-775 ; C.R. Assoc. Phys. Marseille, 1939, p. 183-337).
 122. MALOFF G. — Pharmakologische Versuche an isolierten Venen des Menschen. (Pflüger's Archiv, 1931, t. 229, p. 38-42).
 123. MANCIOLI G. — Reazioni termiche della mucosa nasale indotte da farmaci vasomotori. (Arch. int. Pharmacodynam. Thé., 1932, t. 42, p. 311-327).
 124. MARÉCHAL R. — Action hypertensive et bradycardique d'inhalations de nitrite d'amyle chez l'homme. (Arch. int. Pharmacodynam. Thé., 1935, t. 49, p. 272-294).
 125. MARÉCHAL R. — L'action du nitrite d'amyle en inhalation chez l'homme. (C.R. Soc. Biol., 1933, t. 112, p. 690-691).
 126. MARINESCO G. — I. Mécanisme de l'action vasculaire du nitrite d'amyle. II. Origine des fibres vasomotrices du nerf grand auriculaire chez le lapin. (Arch. int. Pharmacodynam. Thé., 1895, t. 1, p. 71-80).
 127. MARSHALL C.R. — On the antagonistic action of digitalis and the members of the nitrite group. (J. of Physiol., 1897, t. 22, p. 1-37).
 128. MARSHALL C.R. and WIGNER J.H. — The pharmacological action of mannitol pentanitate. (Brit. Med. J., 1902, 18 Octobre, p. 1231-1233).
 129. MARTIN E.G. et W.L. MENDENHALL. — The response of the vasodilator mechanism to weak, intermediate and strong sensory stimulation. (Amer. J. Physiol., 1915, t. 38, p. 98-107).
 130. MASOIN P. — Contribution à l'étude des substances méthémoglobinisantes. (Nitrite de sodium, chlorate de sodium, aniline et acétanilide). (Arch. int. Pharmacodynam. Thé., 1899, t. 5, p. 307-348).
 131. MASUDA T. — On the influence of various vital conditions and drugs upon the blood-vessels of the adrenal gland. A contribution to the study of suprarenals. (Acta schol. Med. Kioto, 1922, t. 5, p. 57-74).
 132. MAYER S. et J.J. FRIEDRICH. — Über einige physiologische Wirkungen des Amylnitrits. (Arch. exp. Path. Pharm., 1876, t. 5, p. 55-85).

133. MELLIN G. — Über die Einwirkung einiger Gifte auf den kleinen Kreislauf. (Skand. Archiv f. Physiol., 1904, t. 15, p. 147-208).
134. MELVILLE K.J. — Concerning the influence of coronary dilator agents (histamine and nitrites) upon the blood pressure response to pituitary extract. (Arch. int. Pharmacodynam. Thér., 1933, t. 44, p. 308-315).
135. MELVILLE K.J. — Direct observations of the influence of various coronary dilator agents upon coronary constrictor produced by pituitary extract. (Arch. int. Pharmacodynam. Thér., 1933, t. 44, p. 316-327).
136. MENDENHALL W.L. — Studies of autonomic thresholds. (Amer. J. Physiol., 1914, t. 26, p. 57-64).
137. MEYER F. — Über die Wirkung verschiedener Arzneimittel auf der Coronargefäße des lebenden Tieres. (Arch. f. Physiol., 1912, p. 223-258).
138. MORITA S. — Pharmakologische Untersuchungen an den Portalgefäßen der Froschleber. (Arch. exp. Path. Pharm., 1915, t. 78, p. 232-244).
139. MUDD S., A. GOLLMANN et S.S. GRANT. — Reactions of the nasal cavity and post nasal spacio chilling of the body surface. I. Vasomotor reactions. (J. of exp. Med. 1921, t. 34, p. 11-45).
140. NIKULIN A. — Effect of some poisons on the corpora cavernosa and on the vessels of the dog's penis. (Z. exp. Biol. Med. (russe), 1928, t. 9, p. 335-350).
141. NOLF P. — Procédé nouveau applicable à l'étude des substances d'action vasomotrice et à la détermination de la durée totale de la circulation. (Bull. Acad. Roy. Belgique, 1902, p. 895).
142. OPENCHOWSKI Th.v. — Das Verhalten des kleinen Kreislaufs gegenüber einigen pharmakologischen Agentien besonders gegen die Digitalisgruppe. (Z.f.klin.Med., 1889, t. 16, p. 201-221).
143. OLTMAN T.V. et L.A. GRANDALL. — The acute toxicity of glyceryltrinitrate und sodium nitrite in rabbits. (J. of Pharmacology, 1931, t. 41, p. 121-126).
144. PAL J. — Über toxische Reaktionen der Koronararterien und Bronchien. (Ein Beitrag zur Kenntniss des experimentellen Bronchospasmus). (D. med. Woch. 1912, p. 5-7).
145. PETITJEAN G. — Action de quelques médicaments vasomoteurs (nitrite d'amyle, adrénaline, ergot de seigle) sur la circulation pulmonaire. Applications au traitement des hémoptysies. (J. Physiol. Path. gén., 1908, t. 10, p. 403-414).
146. PICK F. — Über Beeinflussung der ausströmenden Blutmenge durch die gefäßweiteändernde Mittel. (Arch. exp. Path. Pharm., 1899, t. 42, p. 399-452).
147. PICK R. — Zur physiologischen und therapeutischen Würdigung des Amylnitrits. (D. Archiv. f.klin.Med., 1874, t. 17, p. 127-147).
148. PILCHER J.D. et T SOLLMANN. — Studies on the vasomotor-centre I. The effects of the nitrite group (sodium nitrite, amyl nitrite, trinitrine). (J. of Pharmacology, 1914-15, t. 6, p. 323-330).
149. PLUMIER L. — Action de la trinitrine et du nitrate d'amyle

- sur la circulation cardio-pulmonaire. (J. Physiol. Path. gén., 1905, t. 7, p. 484-496).
150. PORTER W.Y. et J.M. PRATT. — The reactions of peripheral vasomotor areas. (Amer. J. Physiol. (Proc.), 1908, t. 21, p. XVII).
 151. RAPHAEL T. et J.M. STANTON. — The action of certain drugs on brain circulation in man. (Arch. neur. Psych., 1919, t. 2, p. 389-392).
 152. RÉGNIER J. — La perméabilité cellulaire en physiologie et en pathologie générale. (Masson, édit. 1936, p. 484-491).
 153. REGNIERS P. — Recherches pharmacodynamiques sur les actions vasculaire vasomotrice et pupillaire du calcium et du potassium. (Arch. int. Pharmacodyn. Thér., 1926, t. 31, p. 303-334).
 154. REIN H. — Die Thermostromuhr. Ein Verfahren zur fortlaufenden Messung der mittleren absoluten Durchflussmenge in uneröffneten Gefäßen in situ. (Z.f.Biol., 1928, t. 87, p. 394-418).
 155. REIN H. — Vasomotorische Regulationen. (Ergebn.d.Physiol., 1931, t. 32, p. 31-35).
 156. RICHARDSON B.W. — On the physiological properties of the nitrite of amyle. (Medical Times, 1863, 26 Sept., p. 334-335).
 157. RICHET Ch. fils. — Action de diverses substances sur les vaisseaux d'un membre isolé. (C.R. Soc. Biol., 1923, t. 89, p. 890-891).
 158. ROSENTHAL W. — Thermoelektrische Untersuchungen über die Temperaturverteilung im Fieber. (Arch. Anat. u. Physiol., 1893 p. 217-279).
 159. SAKAMOTO M. — The action of various vasoconstrictors and vasodilators on the vessels of the rabbit testis. (Folia Endocrin. jap. (en allemand), 1935, t. 11, p. 40-41).
 160. SCHLOSS K. — Über die Wirkung der Nitrite auf die Durchblutung des Herzens (Versuche am Herzen in situ). (D. Arch. klin. Med., 1913, t. 111, p. 310-332).
 161. SCHMIDT C.F. — Carotid sinus reflexes to the respiratory centre II. Attempt to evaluation. (Amer. J. Physiol., 1932, t. 102, p. 119-137).
 162. SCHMITT W. — Untersuchungen zur Physiologie der Plazentagefäße. (Z. f. Biol., 1922, t. 75, p. 19-76).
 163. SCHNEIDER M. et D. — Untersuchungen über die Regulierung der Gehirndurchblutung. II. Einwirkung verschiedener Pharmaca auf die Gehirndurchblutung. (Arch. exp. Path. Pharm., 1934, t. 175, p. 640-664).
 164. SCHRAMM A. — Über die Wirkungen des Amylnitrits, insbesondere bei Melancholie. (Archiv. f. Psych., 1875, t. 5, p. 317-340).
 165. SCHULLER M. — Über die Einwirkung einiger Arzneimittel auf die Gehirngefäße. (Ber. Klin. Woch., 1874, N° 25-26, p. 394-296).
 166. SCHULMANN E. et J. MAREK. — Recherches sur l'œdème local provoqué. Action expérimentale de l'adrénaline et du nitrite d'amyle. (C.R. Soc. Biol., 1926, t. 95, p. 1474-1476).

167. SCHWIEGK H. — Der Lungenentlastungsreflex. (Pflüger's Archiv, 1935, t. 236, p. 206-219).
168. SMITH F.M. — The action of the nitrites on the coronary circulation. (Arch. int. Med., 1921, t. 28, p. 836-840).
169. SOLLMANN F. et J.D. PILCHER. — The response of the vasomotor centre to depressor stimulation. (Amer. J. Physiol., 1912, t. 30, p. 369-381).
170. SOLLMANN F. — A manual of pharmacology, (2^e éd. Saunders (London), 1924, p. 452-460).
171. SPALTEHOLZ W. et H. HOCHREIN. — Untersuchungen am Koronarsystem V. Die anatomische und funktionelle Beschaffenheit der Koronararterienwand. (Arch. exp. Path. Pharm., 1931, t. 163, p. 333-352).
172. STAUB H. et W. GRASSMANN. — Über die Wirkungsgrenze einiger Gifte am isolierten Säugerherzen. (Arch. exp. Path. Pharm., 1930, t. 154, p. 317-341).
173. STERNBERG H. — Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Schleimhaut der Luftwege. Über die Volumschwankungen der Nasenschleimhaut infolge mechanischer, nervöser und pharmakologischer Einflüsse. (Z. Hals-Heilk., 1925, t. 12, p. 340-364).
174. TAKADA I. — Action of sodium nitrite upon blood vessels. (Sei-I-Kai med. J. (abstr. sect.), sept. 1937, t. 56, p. 1).
175. TATUM A.L. — The effect of deficient and excessive pulmonary ventilation on nasal volume. (Amer. J. Physiol., 1923, t. 65, p. 229-233).
176. TIFFENEAU M., J. LÉVY et D. BROUN. — Influence des variations de la réserve alcaline et du pH sur quelques actions pharmacodynamiques centrales ou périphériques. (Arch. int. Pharmacodynam. Thér., 1930, t. 38, p. 463-506).
177. TIFFENEAU M. et D. BROUN. — Influence opposée des ions H et OH sur les appareils pharmacodynamiques concernant les appareils autonomes. Renforcement des effets inhibiteurs par les ions H et des effets accélérateurs par les ions OH. Action sur le tonus intestinal. (C.R. Soc. Biol., 1934, t. 117, p. 1102-1104).
178. TIFFENEAU M. et D. BROUN. — Influence opposée des ions H et OH sur les actions pharmacodynamiques concernant les appareils autonomes. Action sur le tonus utérin. (C.R. Soc. Biol., 1935, t. 119, p. 1380-1382).
179. TOURNADE A., M. CHABROL et H. MARCHAND. — Des mécanismes nerveux régulateurs de la pression artérielle. I. La régulation centrale. (C.R. Soc. Biol., 1921, t. 84, p. 610-612).
180. TOURNADE A. et J. MALMÉJAC. — Diversité des actions réflexes que déclenche l'excitation du sinus carotidien et de son nerf. (C.R. Soc. Biol., 1929, t. 100, p. 708-711).
181. TOURNADE A., J. MALMÉJAC et P. JOURDAN. — Technique permettant d'établir dans la glande sous-maxillaire, in situ, une irrigation sanguine indépendante du reste de la circulation. (Ann. de Physiol., 1930, t. 6, p. 686-692).
182. TOURNADE A., J. MALMÉJAC et L. ROCCHISANI. — De l'action du nitrite d'amyle sur le système vasomoteur « central » et « périphérique ». (C.R. Soc. Biol., 1934, t. 115, p. 297-299).

183. TSCHALUSSOW M.A. — Die Innervation der Gefäße der Nasenschleimhaut. (Pflüger's Archiv, 1913, t. 151, p. 523-545).
184. TSE KING et CLUB-YOUNG PAK. — A study of the effect of ephedrine on the nasal mucous membrane. (Chinese J. Physiol., 1927, t. 1, N° 4, p. 445-454).
185. UNDRITZ W. — Über vasomotorische Reflexen der Nase. (Z. f. Hals-Heilkunde, 1929, t. 25, p. 157-186).
186. VOEGTLIN C. — The action of nitrites and drugs of the digitalis group on the isolated coronary artery. (J. of Pharmacology, 1913, t. 5, p. 77-86).
187. WALTON D.C. et Ed. KEHR. — The effect of nitrites on the nasal mucous membrane of the human. (J. of Pharmacology (Proc.), 1928, t. 33, p. 281-282).
188. WALTON D.C. et KEHR. — Nasal turgidity in man following administration of nitroglycerine. (Arch. int. Pharmacodynam. Thér., 1929, t. 35, p. 38-45).
189. WIGGERS C.J. — A physiological investigation of the treatment in hemoptysis. (Arch. of int. Med., 1911, t. 8, p. 17-38).
190. WILSON H.C. — Some observations on the effects of drugs on the ear vessels of the unanesthetized rabbit as seen in the « preformed tissue » chamber. (J. of Pharmacology, 1936, t. 56, p. 97-116).
191. WOOD H.C. jun. — A physiological study of the pulmonary circulation. (Amer. J. Physiol., 1902, t. 6, p. 283-295).

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	1
Chapitre I. — L'effet vasodilatateur et le point d'action des nitrites	5
Chapitre II. — Choix d'un mode d'étude de la vasodilatation due aux nitrites	16
Chapitre III. — Remarques sur l'action vasodilatatrice de la trinitrine, étudiée par la pléthysmographie de la muqueuse nasale	22
Chapitre IV. — Action vasodilatatrice comparée de quelques nitrites et nitrates	30
Chapitre V. — Influence de l'acidose et de l'alcalose sur l'action vasodilatatrice de la trinitrine	55
Chapitre VI. — Influence de la traversée du foie sur la trinitrine, le nitrite d'amyle et le nitrite de sodium.....	64
Chapitre VII — Le nitrite de sodium, la trinitrine, les nitrite et nitrate d'amyle, excitants chimiques du sinus carotidien....	69
Chapitre VIII. — Sur les réactions correctrices lors des hypotensions provoquées par les esters nitreux et nitriques.....	83
CONCLUSIONS	96
Appendice. La pléthysmographie de la muqueuse nasale.....	99
BIBLIOGRAPHIE	105

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Les crocétines, hormones sexuelles
chez *Chlamydomonas eugametos*

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 9 Janvier 1942.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

Paul MONTEL.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

Gilbert GIDEL.

